

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Inebilizumab

Vom 19. Januar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	13
5.	Beschluss	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	20
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung.....	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der Horizon Therapeutics GmbH	33
5.2	Stellungnahme der AkdÄ.....	62
5.3	Stellungnahme des BPI.....	82
5.4	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH	90

5.5	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH	99
5.6	Stellungnahme des krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose ..	107
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG	117
5.8	Stellungnahme des vfa	124
5.9	Stellungnahme PD Dr. Ayzenberger/ Prof. Dr. Pul.....	129
5.10	Stellungnahme NEMOS durch Prof. Dr. Aktas/ Prof. Dr. Berthele.....	140
D.	Anlagen	154
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	154
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	168

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Inebilizumab ist der 1. August 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Juli 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Inebilizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Inebilizumab (Uplizna) gemäß Fachinformation

Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.01.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inebilizumab als Monotherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
 - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.

Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf² zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen

² zugelassen ab dem 2. Schub

Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.

Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.

Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inebilizumab wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für Inebilizumab zieht er die Studie N-MOMentum und für Satralizumab die Studie SAKuraStar heran.

Bei der Studie N-MOMentum handelt es sich um eine zulassungsbegründende, doppelblinde, multizentrische RCT der Phase II/III zum Vergleich von Inebilizumab und Placebo, in die Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD mit mindestens 1 akuten Schub im Vorjahr oder mindestens 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre, bei dem bzw. denen eine Notfallbehandlung erforderlich war, eingeschlossen wurden.

Die Studie SAKuraStar ist eine zulassungsbegründende, doppelblinde, multizentrische RCT der Phase III mit anschließender offener Extensionsphase zum Vergleich von Satralizumab und

Placebo, in die Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver oder -seronegativer NMOSD mit mindestens 1 Schub im Vorjahr eingeschlossen wurden.

In der klinischen Versorgung der NMSOD spielen die Wirkstoffe Eculizumab, Rituximab und Satralizumab eine entscheidende Rolle. Für die Umsetzung der als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer klinischen Studie wird erwartet, dass eine Auswahl aus diesen Wirkstoffen sowie ggf. Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil im Sinne einer Multi-Komparator-Studie zur Verfügung stehen sollte.

Unabhängig davon, ob der alleinige Vergleich gegenüber Satralizumab überhaupt als Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe angesehen werden kann, muss im vorliegenden Fall festgehalten werden, dass für die Patientinnen und Patienten der Studie SakuraStar jedoch auf Basis der vorliegenden Informationen nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass Satralizumab die alleinig geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Es liegen beispielsweise keine Angaben zu den bisher eingesetzten Wirkstoffen bei den Patientinnen und Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studie SakuraStar zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses andere Therapieoptionen (wie z. B. Rituximab und Eculizumab) die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen.

Der vorgelegte indirekte Vergleich, der gegenüber ausschließlich einem einzigen Komparator (Satralizumab) durchgeführt wurde, wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abzuleiten.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Inebilizumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Uplizna mit dem Wirkstoff Inebilizumab. Inebilizumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer zur Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkompator Placebo vor. Für Inebilizumab zieht er die Studie N-MOmentum und für Satralizumab die Studie SAKuraStar heran.

Für die Umsetzung der als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer klinischen Studie wird erwartet, dass eine Auswahl aus den Wirkstoffen Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab im Sinne einer Multi-Komparator-Studie zur Verfügung stehen sollte. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Satralizumab als einzigem Komparator, wird als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abzuleiten.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Inebilizumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 460 – 980) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Angaben folgen den Darstellungen und Berechnungen des IQWiG.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer berechnete Metaanalyse schränkt die Unsicherheitsspanne im Vergleich zur Unsicherheitsspanne auf Grundlage der Prävalenzschätzer der einzelnen Studien stärker ein. Insgesamt erscheint deshalb eine breitere Spanne für die Zielpopulation angemessener, um die bestehende Unsicherheit der Prävalenzangaben mit Bezug auf Deutschland ausreichend zu adressieren.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Uplizna (Wirkstoff: Inebilizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Inebilizumab ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Der Patientenausweis enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von Infektionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2023).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inebilizumab	kontinuierlich, 1 x alle 6 Monate	2,0	1	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³				
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12-16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Satralizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inebilizumab	300 mg	300 mg	3 x 100 mg	2	6 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ³					
Eculizumab	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	22,8 - 30,4	91,2 - 121,6 x 300 mg
Satralizumab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	13,0	13,0 x 120 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

³ Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen. Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab sind jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen, weshalb diese Kosten nicht dargestellt werden.

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inebilizumab 100 mg	3 IFK	64 590,72 €	1,77 €	6 318,00 €	58 270,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ³					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5 877,85 €	1,77 €	574,44 €	5 301,64 €
Satralizumab 120 mg	3 ILO	26 804,99 €	1,77 €	2 618,65 €	24 184,57 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

Prämedikation

Laut Fachinformation ist die Prämedikation mit einem Kortikosteroid z.B. Methylprednisolon 80-125 mg i.v. oder gleichwertig ca. 30 min vor der Anwendung von Inebilizumab notwendig. Es werden daher beispielhaft die Kosten für Methylprednisolon mit der in der Fachinformation angegebenen Dosierung für die Prämedikation dargestellt. Die Kosten können ggf. in Abhängigkeit von verwendetem Kortikosteroid und Darreichungsform abweichen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Inebilizumab							
Prämedikation⁴							
Methylprednison 80 mg - 125 mg, i.v.	3 PLH x 32 mg	21,31 €	1,77 €	2,99 €	16,55 €	2,0	33,10 €
	1 PLH x 125 mg	23,97 €	1,77 €	2,97 €	19,23 €	2,0	38,46 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 x 4 mg ILO	23,67 €	1,77 €	5,81 €	16,09 €	2,0	12,87 €
Paracetamol ^{5,6} 500 – 1000 mg, oral	10 TAB x 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	0,54 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		0,60 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten, ILO = Injektionslösung, PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung							

Diagnostik auf Tuberkulose

Für das zu bewertende Arzneimittel Inebilizumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive, als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B und C

Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Inebilizumab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht regelhaft durchzuführen. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte

⁴ Laut Fachinformation zu Uplizna (Stand: Juni 2022)

⁵ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

⁶ Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß §129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

erforderlich^{7,8}. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inebilizumab				
Tuberkulose	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45	16,45 €
Hepatitis B (HBV)	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817)	1	89,50 €	89,50 €
Hepatitis C (HCV)	HCV-RNA (GOP 32823)	1	89,50 €	89,50 €
	HCV-Antikörper Immunoblot (GOP 32661)	1	44,10 €	44,10 €
	HCV-Antikörper (GOP 32618)	1	9,80 €	9,80 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

⁷ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

⁸ „S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion AWMF-Register-Nr.: 021/012“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-012l_S3_Hepatitis-C-Virus_HCV-Infektion_2018-07.pdf

⁹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Inebilizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Inebilizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Juli 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Inebilizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Dezember 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Januar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Dezember 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Dezember 2022 4. Januar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Januar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Januar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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)

Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 03.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Inebilizumab wie folgt ergänzt:**

Inebilizumab

Beschluss vom: 19. Januar 2023

In Kraft getreten am: 19. Januar 2023

BAnz AT 15.02.2023 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2022):

Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind

ca. 460 - 980 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Uplizna (Wirkstoff: Inebilizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Inebilizumab ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Der

Patientenausweis enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von Infektionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inebilizumab	116 541,90 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	370,76 € - 376,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ¹	
Eculizumab	483 509,57 € - 644 679,42 €
Satralizumab	104 799,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Inebilizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2,0	1	200 €
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	22,8 - 30,4	1	2 280 € - 3 400 €

¹ Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen. Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab sind jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen, weshalb diese Kosten nicht dargestellt werden.

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Inebilizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Inebilizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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)
Inebilizumab
(Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv)

Vom 19. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 03.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Inebilizumab wie folgt ergänzt:

Inebilizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2022):

Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Januar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind

ca. 460 bis 980 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Uplizna (Wirkstoff: Inebilizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Inebilizumab ist von einer Fachärztin/einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/einem Facharzt für Nervenheilkunde mit Erfahrung in der Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Der Patientenausweis enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von Infektionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inebilizumab	116 541,90 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	370,76 € – 376,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe ¹	
Ecilizumab	483 509,57 € – 644 679,42 €
Satralizumab	104 799,80 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Inebilizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2,0	1	200 €
Ecilizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	22,8 – 30,4	1	2 280 € – 3 400 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Inebilizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Inebilizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD eingesetzt werden können:

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

¹ Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Ecilizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen. Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab sind jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen, weshalb diese Kosten nicht dargestellt werden.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Inebilizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Inebilizumab
- **Handelsname:** Uplizna
- **Therapeutisches Gebiet:** Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Horizon Therapeutics GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-08-01-D-853)

Modul 1

(PDF 388,20 kB)

Modul 2

(PDF 698,21 kB)

Modul 3

(PDF 1,51 MB)

Modul 4A

(PDF 4,76 MB)

Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 5,30 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,17 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Inebilizumab (Uplizna)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/853/>

01.11.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti- Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Inebilizumab:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Hinweise:

- Es wird davon ausgegangen, dass der Wirkstoff Inebilizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll und nicht im Rahmen einer Schubtherapie. Demzufolge erfolgt die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie derzeit ausschließlich für die Therapiesituation der immunsuppressiven Langzeitbehandlung. Sofern Inebilizumab gemäß Zulassung auch für die Schubtherapie indiziert sein sollte, wird die Beantragung einer erneuten Beratung beim G-BA empfohlen.
- Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab (Second-Line) eingesetzt werden.
- Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.
- Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.
- Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.
- Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.

Stand der Information: Februar 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 529,78 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/853/>

01.11.2022 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 05.12.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.11.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Inebilizumab - 2022-08-01-D-853*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.12.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Dezember 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Inebilizumab

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Horizon Therapeutics GmbH	22.11.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.11.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	17.11.2022
Merck Healthcare Germany GmbH	18.11.2022
Alexion Pharma Germany GmbH	20.11.2022
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)	20.11.2022
Roche Pharma AG	21.11.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2022
PD Dr. Ayzenberg, Ruhr Universität Bochum Prof. Dr. Pul, Universitätsklinikum Essen	22.11.2022
Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V., vertreten durch Prof. Dr. Aktas (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) und Prof. Dr. Berthele (TU München)	22.11.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Horizon Therapeutics GmbH						
Herr Herzig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Boegl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Herr Dr. Potthoff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Prof. Dr. Lempert	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Frau Dr. Kralewski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Anton	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Frau Dr. Posevitz-Fejfar	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Giesl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Alexion Pharma Germany GmbH						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Dr. Hoernes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Emmermann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)						
Herr Prof. Dr. Mäurer	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Pfeiffer	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Flacke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V., vertreten durch Prof. Dr. Aktas (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) und Prof. Dr. Berthele (TU München)						
Herr Prof. Dr. Aktas	nein	ja	ja	nein	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Horizon Therapeutics GmbH

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab (UPLIZNA®)
Stellungnahme von	Horizon Therapeutics GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Grundlage des § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Rahmen der Nutzenbewertung zu Inebilizumab (UPLIZNA®) die Dossierbewertung (IQWiG Bericht – Nr. A22-74) am 01.11.2022 veröffentlicht. Die Zulassung erstreckt sich auf das folgende Anwendungsgebiet:</p> <p>Inebilizumab wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten¹, die an Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD, Neuromyelitis-optica-spectrum-disorders) leiden und Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind, eingesetzt [1].</p>	
<p>Stellenwert von Inebilizumab</p> <p>Bei der Erkrankung NMOSD besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf, der über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinausgeht. Inebilizumab stellt mit seinem einzigartigen Wirkmechanismus, der direkt an der Krankheitsursache ansetzt, eine wichtige zusätzliche Therapieoption für NMOSD-Patienten dar. Der Stellenwert von Inebilizumab in der Therapie bei AQP4-IgG-seropositiv NMOSD ist:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• NMOSD ist eine seltene Erkrankung, die unbehandelt zu schwerwiegenden Behinderungen wie Blindheit, Lähmung oder Tod führt und für die es keine Heilung gibt.• Die Krankheitsursache sind meistens Autoantikörper, die von CD19 exprimierenden Zellen sezerniert werden und zu Entzündungsreaktion des zentralen Nervensystems führen.• Inebilizumab ist das einzige zugelassene Arzneimittel, welches an der Ursache der Erkrankung angreift und die Entstehung der krankheitsverursachenden Autoantikörper verhindert.• Trotz zugelassener Therapien, besteht aufgrund von Wirksamkeitsverlusten und Unverträglichkeiten weiterhin ein großer medizinischer Bedarf, der die Zunahme des Behinderungsgrades dauerhaft verringern kann.• Inebilizumab ist das Arzneimittel mit dem aussagekräftigsten und besten Evidenzkörper und hat daher die höchste Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Erkrankung. <p>NMOSD ist eine seltene Erkrankung, die unbehandelt zu schwerwiegenden Behinderungen wie Blindheit, Lähmung oder Tod führt und für die es keine Heilung gibt</p> <p>In Deutschland finden sich in der zugelassenen Indikation der NMOSD in der GKV-Zielpopulation nach der Schätzung von Horizon Therapeutics 542 - 695 Patienten [2]. Die NMOSD ist durch schwere,</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unvorhersehbare und in der Regel rekurrende Schübe charakterisiert [3; 4], die mit neurologischen Ausfällen einhergehen und von denen sich Patienten nur unvollständig erholen [3; 5]. Je nach betroffenem Areal können sich schubbedingte Schädigungen durch eine Vielzahl von Symptomen äußern.</p> <p>Häufig manifestiert sich NMOSD durch eine Optikusneuritis und eine extensive transverse Myelitis. Weiterhin können in seltenen Fällen ebenfalls das Zwischenhirn, der Hirnstamm oder die Hirnhemisphären betroffen sein [6; 7].</p> <p>Schwere Schübe mit begleitender Sehnerventzündung führen zum Sehverlust. Es zeigte sich, dass 60 % der Patienten mit einem schubförmigen Verlauf im Mittel nach 7,7 Jahren erblindet sind [5].</p> <p>Außerdem gehören Plegien, die mit einer Querschnittslähmung, Muskelschwäche, Parästhesien sowie dysfunktionalen Blasen- und Darmfunktion einhergehen können, zu den am häufigsten auftretenden Symptomen [5; 7; 8]. Rund 50 % der Patienten sind nach etwa 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn auf einen Rollstuhl angewiesen [5].</p> <p>In einer retrospektiven Studie von Mealy et al. (2018) konnte eine Gesamtmortalität von 7 % (N = 427) und eine jährliche Mortalitätsrate von 0,68 Todesfällen pro 100 Patientenjahre für NMOSD-Patienten beschrieben werden [9]. Im Durchschnitt versterben 5 Jahre nach dem ersten NMOSD-Schub circa ein Drittel der Patienten aufgrund von respiratorischem Versagen [5].</p> <p>Schmerzen sind ein häufiges Symptom der Patienten, ca. 75 % der Patienten leiden unter chronischen neuropathischen Schmerzen. Die Belastung durch Schmerzen führen bei vielen Patienten zu einer</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beeinträchtigung der Lebensqualität und spiegeln sich zudem auch bei ca. 40% der Patienten in Depressionen wider [10].</p> <p>Es wird deutlich, dass es bei ausbleibender Behandlung für die Patienten zum Verlust des Sehvermögens, zu einer Querschnittslähmung oder zum vorzeitigen Tod kommen kann [4; 11].</p> <p>Ausgehend von diesen schwerwiegenden (schubbedingten) Folgen, stellt eine effektive und frühzeitige Schubprävention, zur Eindämmung der Krankheitsprogression, das wichtigste Therapieziel dar und ist eines der zentralen Schwerpunkte in der Behandlung einer NMOSD. Dies betonen Experten bereits in der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Satralizumab. Hier heißt es: „Dementsprechend ist es so, dass die Schubverhinderung die oberste Maxime der NMO darstellt.“ [12].</p> <p>Krankheitsursache sind meisten Autoantikörper, die von CD19 exprimierenden Zellen sezerniert werden und zu Entzündungsreaktion des zentralen Nervensystems führen.</p> <p>Bei NMOSD handelt es sich um eine Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die aufgrund von schwerwiegenden autoimmunvermittelten, chronisch-entzündlichen, sekundär demyelinisierenden Schäden im ZNS entsteht [7].</p> <p>Verantwortlich für die Pathogenese der Erkrankung sind insbesondere Autoantikörper, die von Plasmablasten und Plasmazellen (ausgereifte B-Zellen) sezerniert werden. Die ausgereiften B-Zellen tragen das Antigen CD19 auf der Zelloberfläche, welches im Laufe der</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B-Zellreifung vermehrt exprimiert wird und sich insbesondere auch auf den antigenproduzierenden ausgereiften B-Zellen befindet [13].</p> <p>Durch die CD19 positiven Plasmablasten und Plasmazellen, kommt es im Blutkreislauf und Knochenmark zur Bildung von IgG-Antikörpern [3; 14; 15], welche sich gegen das AQP4 richten, einem Wasserkanalprotein, das vor allem auf der Zellmembran der Astrozyten lokalisiert ist [3; 16; 17]. Die AQP4-IgG führen zu einem Autoimmunprozess in dem [3] die Astrozyten durch eine antikörpervermittelte zelluläre und komplementabhängige Zytotoxizität sowie Phagozytose absterben [18]. Die Folge ist eine Demyelinisierung der Axone [3].</p> <p>Inebilizumab ist das einzige zugelassene Arzneimittel, welches an der Ursache der Erkrankung angreift und die Entstehung der krankheitsverursachenden Autoantikörper verhindert.</p> <p>Da B-Zellen durch die Produktion der pathogenen Autoantikörper wesentlich an der Krankheitsentstehung beteiligt sind, stellt die B-Zell-Depletion einen zentralen Ansatzpunkt in der Behandlung von NMOSD dar.</p> <p>Inebilizumab ist ein humanisierter, afucosylierter, monoklonaler anti-CD19 Antikörper und hemmt die B-Zell-stimulierten pathogenen Entzündungsprozesse. Inebilizumab ist der erste und einzige Antikörper, der eine B-Zell-Depletion durch die Bindung an CD19 induziert und somit auch Autoantikörper sezernierende reife B-Zellen wie Plasmablasten und Plasmazellen depletiert [19].</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die Afucosylierung der Fc-Region von Inebilizumab zeigt es als einziger B-Zellen depletierender Antikörper auch eine Wirksamkeit bei NMOSD-Patienten mit einem Polymorphismus im Gen des Fc-gamma-Rezeptors, bei denen andere antikörperbasierte Therapien weniger effektiv sind [20-26]. Bis zu 40 % der kaukasischen und afroamerikanischen Bevölkerung weisen den Polymorphismus des Fc-gamma-Rezeptors auf [20; 27].</p> <p>Da Inebilizumab die pathogenetische Ursache der NMOSD adressiert, werden auch nachgeschaltete pathogene Mechanismen gehemmt [28; 29]. Eine aktuelle Auswertung von Pittock et al. (2022) im Rahmen der Studie N-MOMentum zeigte, dass eine Therapie mit Inebilizumab die AQP4-IgG-Level sinken lässt [30].</p> <p>Eine Schubreduktion durch Inebilizumab konnte für AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten nachgewiesen werden [29]. Zudem zeigt es, bei vorbehandelten Patienten, eine hohe Wirksamkeit und stellt somit bei einem Therapiewechsel eine effektive zugelassene Behandlungsoption dar [28; 29].</p> <p>Trotz zugelassener Therapien besteht aufgrund von Wirksamkeitsverlusten und Unverträglichkeiten weiterhin ein großer medizinischer Bedarf, die Zunahme des Behinderungsgrades dauerhaft verringern zu können.</p> <p>Die Behandlung mit einer der bisher verfügbaren Off-label Therapieoptionen ist auch mit therapierefraktären Fällen assoziiert.</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Analyse des Registers der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) kam zu dem Ergebnis, dass die Behandlung mit Off-label immunsuppressiven Therapien (IST) weiterhin mit einer Gesamtjahresschubrate von 0,6 assoziiert ist [31] Im Vergleich dazu besteht bei unbehandelten Patienten eine Jahresschubrate von 1,3 [4].</p> <p>Bis auf Rituximab haben die derzeit genutzten Off-label Immunsuppressiva in der Behandlung von NMOSD einen generellen unselektiven Effekt auf die körpereigene Immunabwehr, was auch ungewollte und teils schwere unerwünschte Ereignisse mit sich bringen kann [32; 33]. Zudem können bei der Behandlung mit diesen Immunsuppressiva Unverträglichkeiten entstehen oder es setzt ein Wirkverlust einhergehend mit erneuten Krankheitsschüben ein, was einen Therapiewechsel erfordert [34].</p> <p>Dies betont die Relevanz von guten charakterisierten Sicherheitsprofilen, die für alle eingesetzten Wirkstoffe existieren sollten und bisher für (Off-Label) Produkte nur unzureichend vorliegen. Nicht vorhandene wissenschaftliche und klinische Evidenz sowie auch fehlende Risk-Managementpläne erfordern von den Ärzten eine sorgfältige Risikoabwägung.</p> <p>Auch kann es unter den zugelassenen Arzneimittel Satralizumab und Eculizumab zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) kommen die ein Therapieabbruch zur Folge haben. Ebenso treten</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsschübe unter diesen Arzneimittel auf, die ein Wechsel der Therapie nötig machen [35; 36].</p> <p>Die unzureichende Evidenzgrundlage der Off-Label Therapien in Kombination mit dem Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen und dem Wirkverlust der vorhanden Therapien verdeutlichen, dass trotz den bisher zwei zugelassenen Therapien (Satralizumab, Eculizumab) ein medizinisch relevanter Bedarf an weiteren (zugelassenen) Therapieoptionen für die NMOSD besteht. Diese Einschätzung wird auch von dem CHMP in dem EPAR von Inebilizumab ausgedrückt: „Daher besteht seit langem ein ungedeckter medizinischer Bedarf an hochwirksamen und spezifischen Therapien.“ [37]</p> <p>Inebilizumab ist das Arzneimittel mit dem aussagekräftigsten und besten Evidenzkörper und besitzt daher die höchste Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Erkrankung.</p> <p>Horizon Therapeutics hat in seinem Dossier darauf aufmerksam gemacht, dass es sich bei der N-MOmentum-Studie mit 230 Probanden um die größte prospektive, Placebo-kontrollierte Studie zu NMOSD handelt und diese somit eine hohe Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens für Inebilizumab besitzt. Aus dieser Studie geht deutlich hervor, dass durch eine Monotherapie mit Inebilizumab Krankheitsschübe seltener auftreten und eine Abschwächung schwerwiegender Symptome zu einer spürbare</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitslinderung beitragen kann. Darüber hinaus legte Horizon Therapeutics umfassende adjustierte indirekte Vergleiche gegenüber Satralizumab vor.</p>	
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</p> <p>Die neu zugelassenen Arzneimittel Satralizumab und Eculizumab führen zu einer veränderten Therapielandschaft, sodass Off-Label Therapien nicht Teil der zVT sein sollten.</p> <p>Die Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erfolgte im Rahmen des Beratungsgespräch am 09.02.2022. Der G-BA bestimmt als zVT eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ und legt fest, dass im Rahmen einer klinischen Studie die Wirkstoffe Eculizumab, Rituximab, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil zur Verfügung stehen sollten.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Beratung, für die hier bewertungsrelevante Substanz Inebilizumab, war Satralizumab erst seit etwa 7 Monaten für die Monotherapie und in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind, zugelassen [38]. Gemäß den Ausführungen des G-BA konnte der Stellenwert von Satralizumab mit Bezug auf die Behandlungsstandards und die Versorgungspraxis zum Zeitpunkt der Stellungnahme noch nicht eingeschätzt werden [39]. Aus Sicht von Horizon Therapeutics ist dies</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022) <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mittlerweile jedoch anders zu bewerten, zumal Satralizumab nunmehr über 15 Monate in der Versorgung eingesetzt wird.</p> <p>Zwar stimmt Horizon Therapeutics grundsätzlich der vom G-BA bestimmten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zu, sieht aber allein Satralizumab und Eculizumab als zugelassen Therapien als relevant an. Dies ergibt sich aus der Anwendung der Kriterien gemäß Verfahrensordnung (VerfO) 5. Kapitels § 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [40]:</p> <p>(1) Wird nur durch die zentrale Zulassung der Arzneimittel Satralizumab und Eculizumab durch die Europäische Kommission erfüllt.</p> <p>Satralizumab besitzt seit dem 24.06.2021 eine Zulassung im hier bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet [36], wie auch Eculizumab seit dem 26.08.2019 [35].</p> <p>(2) Nicht anwendbar</p> <p>(3) Für Satralizumab liegt ein Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung vor (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022)</p>	<p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf² zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>

² zugelassen ab dem 2. Schub

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der GBA bestätigt, in seinem Beschluss am 06.01.2022, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Satralizumab [41].</p> <p>(4) Ist ebenfalls erfüllt, da nur Satralizumab und Eculizumab ein ausreichendes Evidenzniveau aufweisen, um als Teil der zVT als „eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ herangezogen werden zu können.</p> <p><i>Evidenz basierend auf gültigen Leitlinien:</i></p> <p>In der aktuell noch gültigen Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Update wird zum 1. Quartal 2023 erwartet), werden zur Schubprophylaxe die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab, und Tocilizumab empfohlen, die keine Zulassung zur Behandlung der NMOSD haben [12; 42]</p> <p><i>Festlegung der zVT durch die Fachgesellschaft DGN:</i></p> <p>Die zur Beratung hinzugezogene Fachgesellschaft DGN sieht auch schon im Februar 2022 Satralizumab als valide zVT und schreibt in ihrer eingereichten Stellungnahme:</p> <p>„Das Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Inebilizumab wäre daher, rein nach Zulassungsstatus, Satralizumab und hier vor allem die Daten aus der Monotherapiestudie relevant“ [39].</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.</p> <p>Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Evidenzniveau der zugelassenen Therapien:</i></p> <p>Die zugelassenen Arzneimittel Satralizumab und Eculizumab weisen ein hohes Evidenzniveau auf, um als Teil der zVT als „eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ herangezogen werden zu können. Für die Off-Label Therapien liegt kein angemessenes Evidenzniveau im Anwendungsgebiet der NMOSD vor. Auch das CHMP führt dies in ihrem EPAR zu Inebilizumab aus: „Dennoch fehlt eine angemessene Evidenzbasis randomisierter kontrollierter Studien, um diese derzeit verwendeten Behandlungsoptionen zu unterstützen.“ [37] Daher können die genannten Arzneimittel nicht gleichermaßen als zweckmäßig angesehen werden.</p> <p><i>Therapiealltag:</i></p> <p>Die Therapielandschaft hat sich durch die Zulassung von den Wirkstoffen für die NMOSD entscheidend verändert. Den Patienten stehen nun neben den Off-Label Therapien auch Wirkstoffe zur Verfügung, die Ihre Sicherheit und Wirksamkeit in RCTs nachgewiesen haben. Diese Wirkstoffe werden in der Versorgung der NMOSD-Patienten auch regelhaft eingesetzt, da rein formal durch die Verfügbarkeit die Notwendigkeit der Verordnung von Off-Label Therapien nicht mehr gegeben ist [39].</p> <p>Fazit</p>	<p>Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.</p> <p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Horizon Therapeutics ist daher der Auffassung, dass allein Satralizumab und Eculizumab adäquate Wirkstoffe für eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ darstellen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Die zVT für das vorliegende Verfahren sollte demnach lauten: Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den zugelassenen Wirkstoffen<ul style="list-style-type: none">○ Satralizumab○ Eculizumab	
<p>Horizon Therapeutics möchte mit der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme auf den folgenden Punkt der Dossierbewertung des IQWiG reagieren:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7	<p>Zu 1.: Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung fest, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist</p> <p>Im hier folgenden Abschnitt ist zusammenfassend dargestellt, welche Evidenz im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers vorgelegt wurde. Horizon Therapeutics sieht die vorgelegten Daten als geeignet an, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Inebilizumab gegenüber der zVT abzuleiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die positiven Ergebnisse der N-MOMentum-Studie stellen den aussagekräftigsten Evidenzkörper, mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit, in dieser Erkrankung dar. • Es zeigen sich Vorteile durch eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Krankheitsschübe, Verringerung der Anzahl an Krankheitsschübe, der Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung. 	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Inebilizumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkompator Placebo vor. Für Inebilizumab zieht er die Studie N-MOMentum und für Satralizumab die Studie SAKuraStar heran.</p> <p>Bei der Studie N-MOMentum handelt es sich um eine zulassungsbegründende, doppelblinde, multizentrische RCT der Phase II/III zum Vergleich von Inebilizumab und Placebo, in die Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD mit mindestens 1 akuten Schub im Vorjahr oder mindestens 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre, bei</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Abzuleiten sind Vorteile im Vergleich zur zVT durch konsistente numerische Vorteile im adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab und eine niedrigeren Therapiebelastung des Patienten, die zu einer besseren Lebensqualität und höheren Therapiecompliance führen. • Der einzigartige Wirkmechanismus von Inebilizumab greift an der Ursache der Erkrankung an und verhindert langfristig, durch Depletion der CD19-B-Zellen, effektiv die Entstehung der krankheitsverursachenden Autoantikörper. <p style="text-align: center;">A.</p> <p>Detaillierte Diskussion der IQWiG-Bewertung</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Inebilizumab wird durch das IQWiG wie folgt eingestuft: <i>„Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p>	<p>dem bzw. denen eine Notfallbehandlung erforderlich war, eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Studie SakuraStar ist eine zulassungsbegründende, doppelblinde, multizentrische RCT der Phase III mit anschließender offener Extensionsphase zum Vergleich von Satralizumab und Placebo, in die Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver oder -seronegativer NMOSD mit mindestens 1 Schub im Vorjahr eingeschlossen wurden.</p> <p>In der klinischen Versorgung der NMSOD spielen die Wirkstoffe Eculizumab, Rituximab und Satralizumab eine entscheidende Rolle. Für die Umsetzung der als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer klinischen Studie wird erwartet, dass eine Auswahl aus diesen Wirkstoffen sowie ggf. Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil im Sinne einer Multi-Komparator-Studie zur Verfügung stehen sollte.</p> <p>Unabhängig davon, ob der alleinige Vergleich gegenüber Satralizumab überhaupt als Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe angesehen werden kann, muss im vorliegenden Fall festgehalten werden, dass für die Patientinnen und Patienten der Studie SakuraStar jedoch auf Basis der vorliegenden Informationen nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass Satralizumab die alleinig geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Es liegen beispielsweise keine Angaben zu den bisher eingesetzten Wirkstoffen bei den Patientinnen und Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann,</p>

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Wie bereits oben erwähnt, ist Horizon Therapeutics davon überzeugt, dass Inebilizumab gegenüber der zVT einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen aufweist.</p> <p>Die positiven Ergebnisse der N-MOMentum-Studie stellen das aussagekräftigste Evidenzgebäude mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Erkrankung dar</p> <p>Mit 230 Studienteilnehmern handelt es sich bei der N-MOMentum-Studie um die bisher größte Placebo-kontrollierte RCT in dieser Erkrankung. Zusammen mit der strikten Operationalisierung der Endpunkte und der good clinical practice konformen Studiendurchführung, ergibt sich die höchste Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in diesem Therapiegebiet. Die open label Phase (OLP) dieser Studie ist mit 216 Studienteilnehmern ebenso die größte ihrer Art in dieser Erkrankung und zeichnet sich durch eine mittlere Behandlungsdauer von 3,2 Jahren und insgesamt Daten von über 730 Patientenjahren aus.</p> <p>Es zeigen sich Vorteile durch eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zum nächsten Krankheitsschub, Verringerung der Anzahl an Krankheitsschüben, der Abschwächung</p>	<p>ob für die Patientinnen und Patienten in der Studie SakuraStar zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses andere Therapieoptionen (wie z. B. Rituximab und Eculizumab) die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich, der gegenüber ausschließlich einem einzigen Komparator (Satralizumab) durchgeführt wurde, wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abzuleiten.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Inebilizumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schwerwiegender Symptome und spürbaren Linderung der Erkrankung.</p> <p><u>Zeit bis zu einem Adjudication Committee (AC)-bestätigten NMOSD-Schub</u></p> <p>In der RCP der N-MOMentum-Studie zeigt sich in dem Endpunkt „Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Die mediane Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub wird in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Reduktion des Risikos einen AC-bestätigten NMOSD-Schub zu erleiden um 77 %, mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,227 (95 % Konfidenzintervall (KI) [0,1214; 0,4232]).</p> <p><u>Jährliche Schubrate</u></p> <p>In der RCP der Studie N-MOMentum zeigt sich in dem Endpunkt „Jährliche Schubrate“ ein signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Es ergibt sich bei der Analyse dieses Endpunktes ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Verringerung der</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jährlichen Schubrate um 81 %, mit einem Ratenverhältnis von 0,19 (95 % Konfidenzintervall (KI) [0,095; 0,383]).</p> <p><u>Zeit bis zur Verschlechterung des Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Wertes</u></p> <p>Es zeigt sich in der Analyse zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Behandlungsarmes mit Inebilizumab. Die mediane Zeit bis zu einer Verschlechterung des EDSS-Wertes wird in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Es ergibt sich ein Vorteil im Behandlungsarm mit Inebilizumab durch die Reduktion des Risikos, eine Verschlechterung des EDSS-Wertes bzw. des neurologischen Behinderungsgrad zu erleiden um 53 %, mit einer HR von 0,469 (95 % KI [0,265; 0,831]). Während der OLP kam es durch die Behandlung mit Inebilizumab zu einer Stabilisierung des EDSS-Wertes. Dies zeigt die positiven Langzeiteffekte von Inebilizumab auf NMOSD-Patienten im Bereich des EDSS.</p> <p><u>Veränderung der Schmerzen mittels numerischer Bewertungsskala (NRS, numeric rating scale):</u></p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung mit Inebilizumab führt zu einem statistisch signifikanten Effekt gegenüber Placebo bei der Reduktion der Schmerzen in den Beinen mit einer standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) von 0,329 (95 % KI [0,013; 0,644]; $p = 0,0116$). Die Patienten der Inebilizumab-Gruppe hatten statistisch signifikant weniger Schmerzen in den Beinen im Vergleich zum Placebo-Arm. Bei den Patienten mit „Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2“ zeigt sich, dass die Behandlung mit Inebilizumab statistisch signifikant und klinisch relevant die Schmerzen in den Beinen reduziert (SMD = 0,613; 95 % KI [0,251; 0,975]; $p = 0,0009$).</p> <p>In zusätzlichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass weniger Patienten in der Inebilizumab-Gruppe eine Verschlechterung der Schmerzen im Vergleich zur Baseline (NRS-11 Score) um ≥ 3 Punkte erfahren mussten als in der Placebo-Gruppe (56 % vs. 77 %; Odds Ratio = 2,6; 95 % KI [1,2; 5,9]). Zusätzlich konnte für Patienten mit einem Baseline-SF-36 Schmerzwert von < 40 eine signifikante Verbesserung bis zum Ende der RCT durch die Inebilizumab-Behandlung gezeigt werden (Median = 3,6; Interquartil range: 0,0 - 0,81; $p < 0,001$) [43].</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u></p> <p>Die Analyse der UE zeigt keine Unterschiede zwischen Inebilizumab und Placebo. Mit Inebilizumab liegt somit eine sichere und verträgliche Behandlung der NMOSD vor.</p> <p><u>OLP:</u></p> <p>Es wechselten insgesamt 201 AQP4-IgG-seropositiven Patienten (94 %) in die OLP und erhielten für mindestens zwei Jahre eine Behandlung mit Inebilizumab. Die sehr hohe Wechselrate zeigt eine große Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie an. Von diesen Studienteilnehmern trat insgesamt nur bei vier Patienten ein Ereignis auf, das zum Absetzen des Prüfpräparates führte. Somit ist Inebilizumab langfristig eine verträgliche und sichere Therapie der NMOSD und als Langzeittherapie geeignet.</p> <p>Vorteile im Vergleich zur zVT durch konsistente numerische Vorteile im adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab und einer niedrigeren Therapiebelastung des Patienten, die zu einer besseren Lebensqualität und höheren Therapiecompliance führt</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus dem indirekten Vergleich ergeben sich übereinstimmende numerische Vorteile für den Inebilizumab-Behandlungsarm. Der Endpunkt „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ zeigt zugunsten von Inebilizumab ein HR von 0,87 (95 % KI [0,30; 2,56]). Die „Gesamtrate der Patienten mit UE“ zeigen ein HR von 0,76 (95 % KI [0,38; 1,54]) und die „Gesamtrate der Patienten mit SUE“ ein HR von 0,49 (95 % KI [0,08; 2,86]) und weisen ebenfalls auf einen numerischen Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab hin [44].</p> <p>Zur Bewertung der Lebensqualität sollte auch beachtet werden, dass die dauerhafte Behandlung mit Satralizumab aus 13 subkutanen Gaben und die mit Eculizumab aus 26 intravenösen Gaben im Jahr besteht. Diese häufigen Behandlungstermine und weiteren notwendigen ärztlichen Untersuchungen, im Rahmen der Behandlung mit Satralizumab und Eculizumab, schränken die Lebensqualität der NMOSD-Patienten, welche überwiegend im berufsfähigen und Kinder erziehenden Alter sind, erheblich ein. Hingegen sieht eine dauerhafte Behandlung mit Inebilizumab lediglich zwei Anwendungen im Jahr vor, die im Rahmen der normalen ärztlichen Betreuung durchgeführt werden können und nur</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen geringen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Daher besteht ein deutlicher patientenrelevanter Vorteil, in Bezug auf die Lebensqualität für Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab und Eculizumab, aufgrund des Behandlungsschemata.</p> <p>Der einzigartige Wirkmechanismus von Inebilizumab greift an der Ursache der Erkrankung an und verhindert langfristig durch Depletion der CD19-B-Zellen effektiv die Entstehung der krankheitsverursachenden Autoantikörper</p> <p>Inebilizumab ist der erste und einzige Antikörper, der eine breite B-Zell-Depletion durch die Bindung an CD19 induziert und somit auch Autoantikörper sezernierende reife B-Zellen wie Plasmablasten und Plasmazellen spezifisch depletiert [19].</p> <p>Da Inebilizumab die pathogenetische Ursache der NMOSD adressiert, werden auch nachgeschaltete pathogene Mechanismen gehemmt [28; 29]. Eine aktuelle Auswertung vom Pittock et al. (2022) im Rahmen der Studie N-MOMentum zeigte, dass eine Therapie mit Inebilizumab die AQP4-IgG-Level sinken lässt [30].</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch die Afucosylierung der Fc-Region von Inebilizumab zeigt es als einziger B-Zellen depletierender Antikörper auch eine Wirksamkeit bei NMOSD-Patienten mit einem Polymorphismus im Gen des Fc-gamma-Rezeptors, bei denen andere antikörperbasierte Therapien weniger effektiv sind [20-25].</p> <p>Gesamtfazit:</p> <p>Horizon Therapeutics ist davon überzeugt, dass sich auf Grundlage der im Dossier vorgelegten Evidenzen und unter Berücksichtigung der Limitationen, aufgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> • des aussagekräftigsten Evidenzkörpers mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Erkrankung • dem dokumentierten klaren Trend der Überlegenheit im Vergleich zu Satralizumab • dem patientenrelevanten Vorteil, den die halbjährliche Behandlung mit Inebilizumab gegenüber der zVT hat • des Wirkmechanismus, der am Ursprung der Krankheitsentstehung ansetzt und einen langfristigen und sicheren Schutz bietet 	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten lässt.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2022. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Inebilizumab (UPLIZNA).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 Inebilizumab.
3. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczarz, A., Michalak, S. & Kozubski, W. 2016. The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences*, 17, 273.
4. Kitley, J., Leite, M. I., Nakashima, I., Waters, P., McNeillis, B., Brown, R., Takai, Y., Takahashi, T., Misu, T., Elson, L., Woodhall, M., George, J., Boggild, M., Vincent, A., Jacob, A., Fujihara, K. & Palace, J. 2012. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain : a journal of neurology*, 135, 1834-49.
5. Wingerchuk, D. M., Hogancamp, W. F., O'Brien, P. C. & Weinshenker, B. G. 1999. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 53, 1107-14.
6. Liu, Y., Duan, Y., He, Y., Yu, C., Wang, J., Huang, J., Ye, J., Butzkueven, H., Li, K. & Shu, N. 2012. A tract-based diffusion study of cerebral white matter in neuromyelitis optica reveals widespread pathological alterations. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 18, 1013-21.
7. Wingerchuk, D. M., Lennon, V. A., Lucchinetti, C. F., Pittock, S. J. & Weinshenker, B. G. 2007. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet. Neurology*, 6, 805-15.
8. Khalilidehkordi, E., Clarke, L., Arnett, S., Bukhari, W., Jimenez Sanchez, S., O'Gorman, C., Sun, J., Prain, K. M., Woodhall, M., Silvestrini, R., Bundell, C. S., Abernethy, D., Bhuta, S., Blum, S., Boggild, M., Boundy, K., Brew, B. J., Brown, M., Brownlee, W., Butzkueven, H., Carroll, W. M., Chen, C., Coulthard, A., Dale, R. C., Das, C., Fabis-Pedrini, M. J., Fulcher, D., Gillis, D., Hawke, S., Heard, R., Henderson, A. P. D., Heshmat, S., Hodgkinson, S., Kilpatrick, T. J., King, J., Kneebone, C., Kornberg, A. J., Lechner-Scott, J., Lin, M. W., Lynch, C., Macdonell, R. A. L., Mason, D. F., McCombe, P. A., Pereira, J., Pollard, J. D., Ramanathan, S., Reddel, S. W., Shaw, C., Spies, J., Stankovich, J., Sutton, I., Vucic, S., Walsh, M., Wong, R. C., Yiu, E. M., Barnett, M. H., Kermodé, A. G., Marriott, M. P., Parratt, J., Slee, M., Taylor, B. V., Willoughby, E., Brilot, F., Vincent, A., Waters, P. & Broadley, S. A. 2020. Relapse Patterns in NMOSD: Evidence for Earlier Occurrence of Optic Neuritis and Possible Seasonal Variation. *Frontiers in neurology*, 11, 537.
9. Mealy, M. A., Kessler, R. A., Rimler, Z., Reid, A., Totonis, L., Cutter, G., Kister, I. & Levy, M. 2018. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 5, e468.
10. Ayzenberg, I., Richter, D., Henke, E., Asseger, S., Paul, F., Trebst, C., Hümmert, M. W., Havla, J., Kümpfel, T., Ringelstein, M., Aktas, O., Wildemann, B., Jarius, S., Häußler, V., Stellmann, J.-P., Senel, M., Klotz, L., Pellkofer, H. L., Weber, M. S., Pawlitzki, M., Rommer, P. S., Berthele, A., Wernecke, K.-D., Hellwig, K., Gold, R. & Kleiter, I. 2021.

Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody–Seropositive Patients*, 8, e985.

11. Jiao, Y., Fryer, J. P., Lennon, V. A., Jenkins, S. M., Quek, A. M., Smith, C. Y., McKeon, A., Costanzi, C., Iorio, R., Weinschenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Shuster, E. A., Lucchinetti, C. F. & Pittock, S. J. 2013. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*, 81, 1197-204.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Mündliche Anhörung gemäß 5. kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesuasschuss hier: Satralizumab (D-693).
13. Forsthuber, T. G., Cimbara, D. M., Ratchford, J. N., Katz, E. & Stüve, O. 2018. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 11, 1756286418761697.
14. Pittock, S. J. & Lucchinetti, C. F. 2016. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1366, 20-39.
15. Bennett, J. L., O'Connor, K. C., Bar-Or, A., Zamvil, S. S., Hemmer, B., Tedder, T. F., von Büdingen, H. C., Stuve, O., Yeaman, M. R., Smith, T. J. & Stadelmann, C. 2015. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 2, e104.
16. Jarius, S., Franciotta, D., Paul, F., Ruprecht, K., Bergamaschi, R., Rommer, P. S., Reuss, R., Probst, C., Kristoferitsch, W., Wandinger, K. P. & Wildemann, B. 2010. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *Journal of neuroinflammation*, 7, 52.
17. Chihara, N., Aranami, T., Sato, W., Miyazaki, Y., Miyake, S., Okamoto, T., Ogawa, M., Toda, T. & Yamamura, T. 2011. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108, 3701-6.
18. Horizon Therapeutics plc 2022. Step into a new era of NMOSD treatment - UPLIZNA, Inebilizumab [Online]. Verfügbar unter: <https://ir.horizontherapeutics.com/news-releases/news-release-details/horizon-therapeutics-plc-announces-new-upliznar-inebilizumab-0>.
19. Whittam, D. H., Tallantyre, E. C., Jolles, S., Huda, S., Moots, R. J., Kim, H. J., Robertson, N. P., Cree, B. A. C. & Jacob, A. 2019. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Practical neurology*, 19, 5-20.
20. Mahaweni, N. M., Olieslagers, T. I., Rivas, I. O., Molenbroeck, S. J. J., Groeneweg, M., Bos, G. M. J., Tilanus, M. G. J., Voorter, C. E. M. & Wieten, L. 2018. A comprehensive overview of FCGR3A gene variability by full-length gene sequencing including the identification of V158F polymorphism. *Scientific Reports*, 8, 15983.

21. Hargreaves, C. E., Rose-Zerilli, M. J. J., Machado, L. R., Iriyama, C., Hollox, E. J., Cragg, M. S. & Strefford, J. C. 2015. Fcγ receptors: genetic variation, function, and disease. *Immunological Reviews*, 268, 6-24.
22. Kim, S. H., Jeong, I. H., Hyun, J. W., Joung, A., Jo, H. J., Hwang, S. H., Yun, S., Joo, J. & Kim, H. J. 2015. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. *JAMA neurology*, 72, 989-95.
23. Li, J., Hsu, H. C., Ding, Y., Li, H., Wu, Q., Yang, P., Luo, B., Rowse, A. L., Spalding, D. M., Bridges, S. L., Jr. & Mountz, J. D. 2014. Inhibition of fucosylation reshapes inflammatory macrophages and suppresses type II collagen-induced arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66, 2368-79.
24. Wu, J., Edberg, J. C., Redecha, P. B., Bansal, V., Guyre, P. M., Coleman, K., Salmon, J. E. & Kimberly, R. P. 1997. A novel polymorphism of FcγRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *The Journal of clinical investigation*, 100, 1059-70.
25. Zhong, M., van der Walt, A., Campagna, M. P., Stankovich, J., Butzkueven, H. & Jokubaitis, V. 2020. The Pharmacogenetics of Rituximab: Potential Implications for Anti-CD20 Therapies in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17, 1768-84.
26. Chen, D., Gallagher, S., Monson, N. L., Herbst, R. & Wang, Y. 2016. Inebilizumab, a B Cell-Depleting Anti-CD19 Antibody for the Treatment of Autoimmune Neurological Diseases: Insights from Preclinical Studies. *Journal of clinical medicine*, 5.
27. Dong, C., Ptacek, T. S., Redden, D. T., Zhang, K., Brown, E. E., Edberg, J. C., McGwin, G., Jr., Alarcón, G. S., Ramsey-Goldman, R., Reveille, J. D., Vilá, L. M., Petri, M., Qin, A., Wu, J. & Kimberly, R. P. 2014. Fcγ receptor IIIa single-nucleotide polymorphisms and haplotypes affect human IgG binding and are associated with lupus nephritis in African Americans. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66, 1291-9.
28. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D. M., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G. R., Marignier, R., Green, A. J., Aktas, O., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Ratchford, J. N., She, D., Cimbora, D. & Katz, E. 2019. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet (London, England)*, 394, 1352-63.
29. Rensel, M., Zabeti, A., Mealy, M. A., Cimbora, D., She, D., Drappa, J. & Katz, E. 2021. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥4 years in the N-MOmentum trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 28, 925-32.
30. Pittock, S. J., Paul, F., Kim, H. J., Smith, M. A., Gunsior, M., Rees, W. A., Patterson, K. R., Cree, B. A. C. & Bennett, J. L. 2022. Association of B Cell Subsets and Aquaporin-4 Antibody Titers With Disease Activity in Participants in the N-MOmentum Trail

Receiving Inebilizumab Treatment. *European committee for treatment and research in multiple sclerosis (ECTRIMS) 2022.* Amsterdam, Niederlande: Horizon Therapeutics GmbH.

31. Stellmann, J.-P., Krumbholz, M., Friede, T., Gahlen, A., Borisow, N., Fischer, K., Hellwig, K., Pache, F., Ruprecht, K. & Havla, J. 2017. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88, 639-47.
32. European Medicines Agency (EMA) 2022. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Azathioprin (Jayempi).
33. European Medicines Agency (EMA) 2022. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Mycophenolatmofetil.
34. Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS) 2022. Qualitätshandbuch MS/NMOSD [Online]. Verfügbar unter: <https://ms-qualitaetshandbuch.de/wirkstoff/neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen/>.
35. European Medicines Agency (EMA) 2019. Assessment report - Eculizumab (Soliris).
36. European Medicines Agency (EMA) 2021. Assessment report - Satralizumab (Enspryng).
37. European Medicines Agency (EMA) 2021. Assessment report - Inebilizumab (UPLIZNA).
38. European Medicines Agency (EMA) 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Satralizumab (Enspryng).
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2021-B-178.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Satralizumab.
42. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2021. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.
43. Kim, H. J., Smith, M., Katz, E., Rees, W. & Cree, B. 2021. Inebilizumab Treatment Reduces The Occurrence Of Pain In NMOSD Patients (2319). AAN Enterprises.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4 Inebilizumab.

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	22. November 2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen), Nr. 1436, A22-74, Version 1.0, Stand: 18.10.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Bei den Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) tritt autoimmunvermittelt eine Demyelinisierung des zentralen Nervensystems (ZNS) auf. Bei den meisten Patienten (70–90 %) sind Antikörper gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin 4 (AQP4-IgG) von Astrozyten nachweisbar. NMOSD ist eine sehr seltene Erkrankung. In Deutschland sind schätzungsweise 1500 bis 2000 Menschen erkrankt (1).</p> <p>Die häufigsten Symptome sind eine Optikusneuritis und eine langstreckige extensive transversale Myelitis (LETM). Seltener sind auch andere Hirnregionen betroffen, insbesondere der Hirnstamm. Zudem leiden viele Patienten unter neuropathischen Schmerzen. Rekurrende Erkrankungsschübe führen zu Erblindung und/oder Querschnittslähmung (2). Der Schweregrad der Behinderung kann wie bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Hilfe des EDSS (Expanded Disability Status Scale) erfasst werden.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Inebilizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind. B-Zellen, insbesondere Plasmazellen, exprimieren das Oberflächenprotein CD19. Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der spezifisch an das Antigen CD19 auf B-Zellen bindet. Über die antikörperabhängige zelluläre Zytolyse (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) und die antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) führt Inebilizumab zur B-Zell-Depletion. Hierdurch soll die B-Zell-vermittelte Produktion</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Antikörpern gegen das astrozytäre Protein AQP4 gehemmt und die schubweise zunehmende Demyelinisierung bei NMOSD verhindert werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Inebilizumab wird bewertet bei Erwachsenen mit NMOSD. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Inebilizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 711 1205 959"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 711 775 751">Indikation</th> <th data-bbox="775 711 1205 751">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 751 775 818">erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind</td> <td data-bbox="775 751 1205 818">Therapie nach ärztlicher Maßgabe^b</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 818 1205 959"> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolatmofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.</p> <p>AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (1) empfiehlt bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten, so rasch wie möglich nach dem ersten Schub eine Immuntherapie einzuleiten. Für die Neueinstellung sollen bevorzugt Rituximab oder Eculizumab eingesetzt werden. Bei Kontraindikationen gegen Rituximab und Eculizumab kommen Azathioprin oder Mycophenolatmofetil zur Anwendung. Treten unter dieser Immuntherapie Schübe auf, kann ein Wechsel zu Tocilizumab erfolgen. Mit Ausnahme des 2019 zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab werden alle anderen Arzneimittel in dieser Indikation off-label eingesetzt.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolatmofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.</p> <p>AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen</p>		<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022) <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b							
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolatmofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.</p> <p>AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen</p>								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die durch den G-BA festgelegte ZVT umfasst nicht Tocilizumab als Zweitlinientherapie, folgt jedoch ansonsten der DGN-Leitlinie. Die ZVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ basiert somit wesentlich auf off-label eingesetzten Arzneimitteln als leitliniengerechtem Behandlungsstandard.</p> <p>Sowohl die ZVT als auch die DGN-Leitlinie berücksichtigen nicht den erst im Juni 2021 zugelassenen monoklonalen Antikörper Satralizumab. Im Januar 2022 beschloss der G-BA für Satralizumab einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen (3). Aufgrund der Bewertung als Orphan Drug war es in diesem Verfahren nicht möglich, einen nicht belegten Zusatznutzen auszusprechen. Der Beschluss eines „Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen“ drückt den geringstmöglichen Zusatznutzen in der Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan-Drug-Status aus.</p> <p>Sartralizumab wurde lediglich in placebokontrollierten Studien untersucht. Der Stellenwert dieses Antikörpers insbesondere im Vergleich zu Rituximab und Eculizumab ist deshalb noch unklar. Dennoch stellt Satralizumab aus Sicht der AkdÄ eine wichtige neue Therapieoption dar und gehört als solche zur ZVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“. Da es keine etablierte Standardtherapie der NMOSD gibt, erfolgt die individuelle Auswahl der Medikation unter anderem in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität und Begleiterkrankungen (1).</p>	<p>Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf¹ zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation</p>

¹ zugelassen ab dem 2. Schub

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.</p> <p>Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.</p> <p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.9–I.11</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 87–125, 219– 238</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die Zulassungsstudie N-MOMentum vergleicht Inebilizumab gegen Placebo. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufseiten der Intervention wird hierfür die Studie N-MOMentum und auf der Vergleichsseite die Studie SAKuraStar herangezogen. Die AkdÄ stimmt mit dem IQWiG und dem pU überein, dass keine weiteren geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich vorliegen.</p> <p>Studiendesign und Endpunkte der Studie N-MOMentum</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Inebilizumab mit Placebo im Verhältnis 3:1 <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening 28 Tage 	<p>Für Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Für Inebilizumab zieht er die Studie N-MOMentum und für Satralizumab die Studie SAKuraStar heran.</p> <p>Bei der Studie N-MOMentum handelt es sich um eine zulassungsbegründende, doppelblinde, multizentrische RCT der Phase II/III zum Vergleich von Inebilizumab und Placebo, in die Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD mit mindestens 1 akuten Schub im Vorjahr oder mindestens 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre, bei dem bzw. denen eine Notfallbehandlung erforderlich war, eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Studie SAKuraStar ist eine zulassungsbegründende, doppelblinde, multizentrische RCT der Phase III mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • randomisierte Studienphase 28 Wochen • laut Studienprotokoll Beendigung der randomisierten Studienphase nach Randomisierung von 252 Patienten oder Auftreten von 67 AC-(Adjudication Committee)bestätigten Schüben geplant • vorzeitige Beendigung der randomisierten Phase bei nach Einschätzung des IDMC (unabhängiges Komitee zur Datenüberwachung) nachgewiesener Wirksamkeit von Inebilizumab • im Anschluss an die randomisierte Phase offene Verlängerungsphase (OLP) mit einer mittleren Behandlungsdauer von 3,2 Jahren <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 230, davon 213 AQP4-IgG-seropositive Patienten <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-AQP4-IgG-seropositiv oder Anti-AQP4-IgG-seronegativ mit Erfüllung der klinischen Kriterien gemäß Wingerchuk et al. 2006 (4) • ≥ 1 NMOSD-Schübe mit Notfallbehandlung innerhalb des letzten Jahres bzw. ≥ 2 NMOSD-Schübe mit Notfallbehandlung innerhalb der letzten beiden Jahre 	<p>anschließender offener Extensionsphase zum Vergleich von Satralizumab und Placebo, in die Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver oder -seronegativer NMOSD mit mindestens 1 Schub im Vorjahr eingeschlossen wurden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • EDSS-Wert bei Randomisierung ≤ 8 <p><u>Ausschlusskriterien</u> (Auswahl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab oder anderes experimentelles B-Zell-depletierendes Arzneimittel innerhalb der letzten sechs Monate vor dem Screening • Krebserkrankung in der Vorgeschichte <p><u>Dosierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg Inebilizumab oder Placebo als 90-minütige i.v. Infusion über einen Infusionsapparat an Tag 1 und Tag 15, danach Erhaltungsdosis von 300 mg i.v. alle 6 Monate <p><u>Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • keine immunsuppressive Begleittherapie zur Vorbeugung von Schüben • Notfalltherapie bei akuten Schüben mit Kortikosteroiden, intravenösem Immunglobulin (IVIG) und/oder Plasmaaustausch • vor Erhalt der Studienmedikation an Tag 1 und 15 prophylaktische Gabe von Methylprednisolon (80–125 mg) oder gleichwertigem Glukokortikoid, Diphenhydramin (25–50 mg) oder äquivalentem Antihistaminikum und Paracetamol (500–650 mg) • Tag 1–14 Prednisolon 20mg/Tag mit anschließendem Ausschleichen bis Tag 21 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung wird die Teilpopulation AQP4-IgG-seropositiver Patienten der Studie N-MOMentum herangezogen (93 % der Gesamtpopulation). 23 % der Patienten kamen aus Europa und 18 % aus den USA. Die Patientencharakteristika zwischen den Armen waren ausgeglichen (Tabelle 2). Nur wenige Männer wurden eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 43 Jahren. Dies entspricht der typischen Geschlechts- und Altersverteilung bei NMOSD.</p> <p>Die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatte eine immunsuppressive Vortherapie auch außerhalb von akuten Schüben erhalten. Dabei war überwiegend Azathioprin eingesetzt worden (bei knapp 80 % der immunsuppressiv vorbehandelten Patienten). Biologika waren in der Vortherapie selten angewendet worden (14 %). Lediglich 8 % der eingeschlossenen Patienten hatten Rituximab erhalten.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie N-MOMentum (Teilpopulation der AQP4-IgG-seropositiven Patienten)</p> <table border="1" data-bbox="327 1302 1207 1370"> <thead> <tr> <th></th> <th>Inebilizumab (n = 161)</th> <th>Placebo (n = 52)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Inebilizumab (n = 161)	Placebo (n = 52)				
	Inebilizumab (n = 161)	Placebo (n = 52)						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1" data-bbox="331 395 1205 660"> <tr> <td>Alter, MW</td> <td>43 Jahre</td> <td>42 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Frauen</td> <td>94 %</td> <td>94 %</td> </tr> <tr> <td>EDSS, MW</td> <td>3,8</td> <td>4,4</td> </tr> <tr> <td>Krankheitsdauer, MW</td> <td>2,5 Jahre</td> <td>2,9 Jahre</td> </tr> <tr> <td>jährliche Schubrate</td> <td>0,84</td> <td>0,86</td> </tr> <tr> <td>immunsuppressive Vortherapie</td> <td>50 %</td> <td>52 %</td> </tr> <tr> <td colspan="3">EDSS: erweiterte Skala für den Behindertenstatus, MW: Mittelwert</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 687 703 719">Vergleichsstudie SAKuraStar</p> <p data-bbox="331 740 1200 1193">Die für den indirekten Vergleich herangezogene Studie SAKuraStar ist eine multizentrische, doppelblinde RCT, die den gleichen primären Endpunkt untersuchte wie die Studie N-MOMentum. Patienten mit NMOSD wurden im Verhältnis 2:1 zu Satralizumab oder Placebo randomisiert. Für die Nutzenbewertung relevant ist die Teilpopulation AQP4-IgG-seropositiver Patienten (Satralizumab n = 41; Placebo n = 23). Geschlechts- und Altersverteilung sowie der Grad der Behinderung zu Studienbeginn sind zwischen den Studien SAKuraStar und N-MOMentum vergleichbar. Ebenso wie in der Studie N-MOMentum war keine immunsuppressive Begleittherapie erlaubt. Die mediane Beobachtungsdauer während der doppelblinden Studienperiode betrug 97 Wochen in der Interventionsgruppe und 60 Wochen in der Kontrollgruppe.</p>	Alter, MW	43 Jahre	42 Jahre	Frauen	94 %	94 %	EDSS, MW	3,8	4,4	Krankheitsdauer, MW	2,5 Jahre	2,9 Jahre	jährliche Schubrate	0,84	0,86	immunsuppressive Vortherapie	50 %	52 %	EDSS: erweiterte Skala für den Behindertenstatus, MW: Mittelwert			
Alter, MW	43 Jahre	42 Jahre																					
Frauen	94 %	94 %																					
EDSS, MW	3,8	4,4																					
Krankheitsdauer, MW	2,5 Jahre	2,9 Jahre																					
jährliche Schubrate	0,84	0,86																					
immunsuppressive Vortherapie	50 %	52 %																					
EDSS: erweiterte Skala für den Behindertenstatus, MW: Mittelwert																							
IQWiG Dossier- bewertung S. I.10–I.11	<p data-bbox="331 1235 891 1267"><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p data-bbox="331 1287 1189 1385">Die randomisierte Studienphase der N-MOMentum-Studie ist mit einer Laufzeit von 28 Wochen zu kurz im Anwendungsgebiet einer chronischen Erkrankung. Ergänzend kann die OLP herangezogen</p>	<p data-bbox="1234 1235 2063 1369">In der klinischen Versorgung der NMSOD spielen die Wirkstoffe Eculizumab, Rituximab und Satralizumab eine entscheidende Rolle. Für die Umsetzung der als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Therapie nach ärztlicher</p>																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 125–127, 235–237</p>	<p>werden, in der Patienten über mindestens zwei weitere Jahre Inebilizumab erhielten. Dies erlaubt aus Sicht der AkdÄ zumindest eine erste Einschätzung der langfristigen Effektivität und Sicherheit der Behandlung.</p> <p>Der pU nutzt Satralizumab als indirekten Komparator, obgleich Satralizumab in der vom G-BA festgelegten ZVT nicht als Therapieoption benannt wird. Satralizumab konnte in der aktuellen – bereits abgelaufenen – Fassung der DGN-Leitlinie aufgrund des Publikationsdatums der Leitlinie nicht berücksichtigt werden. Wie oben dargelegt stellt Satralizumab aus Sicht der AkdÄ eine wichtige neue Therapieoption dar und gehört deshalb nach heutigem Behandlungsstandard mit zur ZVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“.</p> <p>Der G-BA fordert explizit, dass zur Umsetzung der ZVT den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Dies entspricht dem Therapiealgorithmus der DGN-Leitlinie, die eine Auswahl des Arzneimittels unter anderem abhängig von Krankheitsaktivität, Alter, Kinderwunsch und Begleiterkrankungen empfiehlt (1).</p> <p>Durch den indirekten Vergleich mit der Studie SAKuraStar wird diese Vorgabe des G-BA nicht umgesetzt. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine Multi-Komparator-RCT am ehesten offen, mit verblindeter Endpunkterhebung (PROBE-Design) durchführbar. Aufgrund der niedrigen Prävalenz müssen für Studien zu NMOSD Patienten multinational rekrutiert werden. Bei einer Multi-Komparator-RCT wäre deshalb aufgrund unterschiedlicher Behandlungsstandards</p>	<p>Maßgabe in einer klinischen Studie wird erwartet, dass eine Auswahl aus diesen Wirkstoffen sowie ggf. Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil im Sinne einer Multi-Komparator-Studie zur Verfügung stehen sollte.</p> <p>Unabhängig davon, ob der alleinige Vergleich gegenüber Satralizumab überhaupt als Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe angesehen werden kann, muss im vorliegenden Fall festgehalten werden, dass für die Patientinnen und Patienten der Studie SakuraStar jedoch auf Basis der vorliegenden Informationen nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass Satralizumab die alleinig geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Es liegen beispielsweise keine Angaben zu den bisher eingesetzten Wirkstoffen bei den Patientinnen und Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studie SakuraStar zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses andere Therapieoptionen (wie z. B. Rituximab und Eculizumab) die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich, der gegenüber ausschließlich einem einzigen Komparator (Satralizumab) durchgeführt wurde, wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	mit einer eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu rechnen.																
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.12–I.13</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 157–162, 200–207, 238– 262, 287–312</p>	<p>Endpunkte</p> <p>In Tabelle 2 sind die Ergebnisse des indirekten adjustierten Vergleichs bezüglich des primären Endpunktes der Studie N-MOMentum dargestellt. Inebilizumab senkte im Vergleich zu Placebo signifikant die Häufigkeit von Schüben (relative Risikoreduktion: 77 %, absolute Risikoreduktion: 31 %). In Subgruppenanalysen wurde die Effektivität von Inebilizumab nicht beeinflusst durch Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft der Patienten, ihre Krankheitsvorgeschichte (Anzahl vorheriger Schübe, Krankheitsdauer, Vorbehandlung) oder die Region (EU vs. Nicht-EU). Satralizumab führte in der Studie SAKuraStar zu einer ähnlichen Reduktion der Schubrate wie Inebilizumab. Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Inebilizumab und Satralizumab (siehe Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Indirekter adjustierter Vergleich zur Effektivität von Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab in der Teilpopulation der AQP4-IgG-seropositiven Patienten</p> <table border="1" data-bbox="331 1209 1205 1335"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 1209 678 1246"></th> <th colspan="2" data-bbox="678 1209 943 1246">N-MOMentum</th> <th colspan="2" data-bbox="943 1209 1205 1246">SAKuraStar</th> </tr> <tr> <th data-bbox="331 1246 678 1335"></th> <th data-bbox="678 1246 808 1335">Inebilizu mab (n = 161)</th> <th data-bbox="808 1246 943 1335">Placebo (n = 52)</th> <th data-bbox="943 1246 1072 1335">Satralizu mab (n = 41)</th> <th data-bbox="1072 1246 1205 1335">Placebo (n = 23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 1335 678 1335"></td> <td data-bbox="678 1335 808 1335"></td> <td data-bbox="808 1335 943 1335"></td> <td data-bbox="943 1335 1072 1335"></td> <td data-bbox="1072 1335 1205 1335"></td> </tr> </tbody> </table>		N-MOMentum		SAKuraStar			Inebilizu mab (n = 161)	Placebo (n = 52)	Satralizu mab (n = 41)	Placebo (n = 23)						
	N-MOMentum		SAKuraStar														
	Inebilizu mab (n = 161)	Placebo (n = 52)	Satralizu mab (n = 41)	Placebo (n = 23)													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="327 395 680 454">Anzahl der Patienten mit einem Schub</td> <td data-bbox="680 395 808 454">11,2 %</td> <td data-bbox="808 395 943 454">42,3 %</td> <td data-bbox="943 395 1070 454">22,0 %</td> <td data-bbox="1070 395 1205 454">56,5 %</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 454 680 555">Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="680 454 943 555">0,23 (0,12–0,42) p < 0,0001</td> <td colspan="2" data-bbox="943 454 1205 555">0,26 (0,11–0,63) p = 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 555 680 624">Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI)</td> <td colspan="4" data-bbox="680 555 1205 624">0,87 (0,30–2,56)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="327 624 1205 657">CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio</td> </tr> </table> <p data-bbox="327 678 1205 922">Im Vergleich zu Placebo führte Inebilizumab ebenfalls zu einer signifikant geringeren Zunahme der Behinderung, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes (Hazard Ratio [HR] 0,47; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,27–0,83) und als Verschlechterung des EDSS-Wertes beim letzten Besuch (Odds Ratio [OR] 0,35; 95 % CI 0,17–0,73). Ein indirekter Vergleich mit Satralizumab bezüglich dieser Endpunkte war nicht möglich.</p> <p data-bbox="327 938 1205 1150">Es liegen bislang keine Daten vor, die auf eine nachlassende Wirksamkeit von Inebilizumab bei längerer Therapiedauer hinweisen. In der OLP lag die jährliche Schubrate bei 0,09. Auch der EDSS-Wert blieb in der OLP unter Inebilizumab weitgehend stabil (Verschlechterung des EDSS-Wertes gegenüber Baseline in Woche 13: 8 %, in Woche 104: 10,9 %).</p> <p data-bbox="327 1166 1205 1375">Die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerer unerwünschter Ereignisse (SUE) unterschieden sich in der Studie N-MOMentum nicht signifikant zwischen Interventions- und Placebogruppe. Die häufigsten UE in der Studie N-MOMentum waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Diese traten unter Inebilizumab nicht vermehrt auf (Inebilizumab vs. Placebo:</p>	Anzahl der Patienten mit einem Schub	11,2 %	42,3 %	22,0 %	56,5 %	Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert	0,23 (0,12–0,42) p < 0,0001		0,26 (0,11–0,63) p = 0,001		Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI)	0,87 (0,30–2,56)				CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio								
Anzahl der Patienten mit einem Schub	11,2 %	42,3 %	22,0 %	56,5 %																					
Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert	0,23 (0,12–0,42) p < 0,0001		0,26 (0,11–0,63) p = 0,001																						
Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI)	0,87 (0,30–2,56)																								
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio																									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>40,4 % vs. 44,3 %). Im indirekten Vergleich zwischen Inebilizumab und Satralizumab ermittelte der pU keine signifikanten Unterschiede bezüglich der UE- bzw. SUE-Raten (siehe Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Indirekter adjustierter Vergleich zur Effektivität von Inebilizumab im Vergleich zu Satralizumab in der Teilpopulation der AQP4-IgG-seropositiven Patienten</p> <table border="1" data-bbox="331 630 1205 1264"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">N-MOmentum</th> <th colspan="2">SAkuraStar</th> </tr> <tr> <th>Inebilizu mab (n = 161)</th> <th>Placebo (n = 52)</th> <th>Satralizu mab (n = 41)</th> <th>Placebo (n = 23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit UEs</td> <td>73,9 %</td> <td>71,2 %</td> <td>87,8 %</td> <td>69,6 %</td> </tr> <tr> <td>Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="2">0,95 (0,66–1,38) p < 0,805</td> <td colspan="2">1,25 (0,69–2,28) p = 0,457</td> </tr> <tr> <td>Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="4">0,76 (0,38–1,54)</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit SUEs</td> <td>4,3 %</td> <td>11,5 %</td> <td>17,1 %</td> <td>13,0 %</td> </tr> <tr> <td>Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="2">0,35 (0,12–1,06) p < 0,062</td> <td colspan="2">0,72 (0,18–2,83) p = 0,637</td> </tr> <tr> <td>Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI) p-Wert</td> <td colspan="4">0,49 (0,08–2,86)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der OLP setzten bei einer mittleren Behandlungsdauer von 3,2 Jahren vier von 201 Patienten Inebilizumab aufgrund UE ab. In der OLP verstarben drei Patienten. Bei einem dieser Patienten konnte</p>		N-MOmentum		SAkuraStar		Inebilizu mab (n = 161)	Placebo (n = 52)	Satralizu mab (n = 41)	Placebo (n = 23)	Patienten mit UEs	73,9 %	71,2 %	87,8 %	69,6 %	Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert	0,95 (0,66–1,38) p < 0,805		1,25 (0,69–2,28) p = 0,457		Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI) p-Wert	0,76 (0,38–1,54)				Patienten mit SUEs	4,3 %	11,5 %	17,1 %	13,0 %	Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert	0,35 (0,12–1,06) p < 0,062		0,72 (0,18–2,83) p = 0,637		Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI) p-Wert	0,49 (0,08–2,86)				CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio					
	N-MOmentum		SAkuraStar																																											
	Inebilizu mab (n = 161)	Placebo (n = 52)	Satralizu mab (n = 41)	Placebo (n = 23)																																										
Patienten mit UEs	73,9 %	71,2 %	87,8 %	69,6 %																																										
Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert	0,95 (0,66–1,38) p < 0,805		1,25 (0,69–2,28) p = 0,457																																											
Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI) p-Wert	0,76 (0,38–1,54)																																													
Patienten mit SUEs	4,3 %	11,5 %	17,1 %	13,0 %																																										
Intervention vs. Placebo HR (95 % CI) p-Wert	0,35 (0,12–1,06) p < 0,062		0,72 (0,18–2,83) p = 0,637																																											
Inebilizumab vs. Satralizumab HR (95 % CI) p-Wert	0,49 (0,08–2,86)																																													
CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio																																														

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine definitive Todesursache festgestellt werden. Zu den Differenzialdiagnosen der neuen Hirnläsionen gehörten Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), akute disseminierte Enzephalomyelitis oder ein atypischer NMOSD-Anfall. Die beiden anderen Patienten verstarben an NMOSD bzw. COVID-19-bedingter Pneumonie.</p> <p><u>Bewertung von Effektivität und Sicherheit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der primäre Endpunkt der Studie N-MOMentum von hoher Patientenrelevanz, da die Schubhäufigkeit entscheidend für den Krankheitsverlauf bei NMOSD ist. Jeder Schub kann bei NMOSD zu schwerwiegenden, teils irreversiblen Beeinträchtigungen führen. Im Vergleich zu Placebo beeinflusste Inebilizumab die Schubhäufigkeit signifikant und klinisch relevant. Konsistent hierzu nahm der Grad der Behinderung unter Inebilizumab signifikant geringer zu als unter Placebo. Aus der Studie N-MOMentum ergeben sich keine Sicherheitssignale. Allerdings sind Patientenzahlen und Studiendauer unzureichend, um seltene oder spät auftretende SUE zu beurteilen (insbesondere Hypogammaglobulinämie und sekundäre Malignome). Insgesamt ist aus Sicht der AkdÄ trotz dieser Einschränkung von einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis auszugehen.</p> <p>Der indirekte Vergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Inebilizumab und Satralizumab hinsichtlich der Beeinflussung der Schubhäufigkeit. Auch die UE- und SUE-Raten unterschieden sich zwischen Inebilizumab und Satralizumab nicht signifikant. Die Aussagekraft der SUE-Raten ist durch die sehr kleine Fallzahl eingeschränkt (Inebilizumab vs. Placebo: 7 vs. 6;</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Satralizumab vs. Placebo: 7 vs. 3). Zudem weichen die SUE-Definitionen in den Studien N-MOMentum und SAKuraStar leicht voneinander ab: In der Studie SAKuraStar wurden – im Unterschied zur Studie N-MOMentum – Hospitalisierungen zur Notfalltherapie eines NMOSD-Schubes nicht zu den SUE gezählt. Es ist deshalb anzunehmen, dass die SUE-Rate der Studie N-MOMentum stärker als in der Studie SAKuraStar durch erkrankungsbezogene Ereignisse beeinflusst wurde. Zusammenfassend kann aus Sicht der AkdÄ aus den vorliegenden Daten kein Vorteil von Inebilizumab hinsichtlich der Effektivität oder Verträglichkeit abgeleitet werden.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine Daten zum Vergleich mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT vorlegen kann.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ erweitert Inebilizumab die therapeutischen Optionen bei NMOSD insbesondere bei Patienten mit Unverträglichkeiten. Der Stellenwert von Inebilizumab im Vergleich zum jetzigen Versorgungsstandard – insbesondere gegenüber Rituximab und Eculizumab – ist jedoch ungeklärt. Im indirekten Vergleich zu Satralizumab besteht kein signifikanter Vorteil hinsichtlich Effektivität oder Verträglichkeit. Auch aus der unterschiedlichen Applikation (Inebilizumab alle 6 Monate i.v. über 90 Minuten vs. Satralizumab monatlich s.c.) lässt sich kein Zusatznutzen gegenüber Satralizumab ableiten. Zusammenfassend ist aus Sicht der AkdÄ der Zusatznutzen von Inebilizumab nicht belegt.</p>	<p>Für die Umsetzung der als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer klinischen Studie wird erwartet, dass eine Auswahl aus den Wirkstoffen Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab im Sinne einer Multi-Komparator-Studie zur Verfügung stehen sollte. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Satralizumab als einzigem Komparator, wird als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abzuleiten.</p> <p>Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Inebilizumab relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Inebilizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind, nicht belegt ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Kompetenznetz Multiple Sklerose: S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen:
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf (letzter Zugriff: 11. November 2022).
Entwicklungsstufe S2k, AWMF-Registernummer: 030-050. Stand. 17. Februar 2021.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al.: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-189.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V – Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv, ≥ 12 Jahren): https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8162/2022-01-06_AM-RL-XII_Satralizumab_D-693_TrG.pdf (letzter Zugriff: 15.11.2022). Berlin, 6. Januar 2022.
4. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al.: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-1489.

5.3 Stellungnahme des BPI

Datum	17. November 2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab / UPLIZNA®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Inebilizumab wird eingesetzt als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die an Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD, Neuromyelitis optica spectrum disorders) leiden und Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G-seropositiv sind.</p> <p>NMOSD ist eine seltene, bislang nicht heilbare Erkrankung, die unbehandelt zu schwerwiegenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen wie Blindheit und Lähmung bis hin zum Tod führen kann. Bei NMOSD handelt es sich um eine Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Autoantikörper, die von CD19-exprimierenden Zellen sezerniert werden, führen zu Entzündungsreaktion im ZNS.</p> <p>Auch wenn mittlerweile zugelassene Therapieoptionen zur Behandlung der Erkrankung zur Verfügung stehen, besteht bspw. aufgrund von Unverträglichkeiten weiterhin ein therapeutischer Bedarf nach Behandlungsoptionen mit dem Ziel, die Krankheitslast zu reduzieren.</p> <p>Inebilizumab greift als zugelassenes Arzneimittel an der Ursache der Erkrankung an und verhindert die Entstehung der krankheitsverursachenden Autoantikörper.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Bei der Bestimmung der zVT neu zugelassene Substanzen berücksichtigen</u></p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bestimmt, wobei Inebilizumab im Rahmen</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Multikomparator-Studie mit Eculizumab, Rituximab, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil verglichen werden soll.</p> <p>Als zugelassener Wirkstoff im Therapiegebiet steht neben Eculizumab seit einiger Zeit auch Satralizumab zur Verfügung, so dass der G-BA gebeten wird, die Veränderungen im Therapieangebot bei der Festlegung der zVT zu berücksichtigen. Hierbei sollte insbesondere erneut geprüft werden, inwiefern mit Blick auf die zugelassenen Therapieoptionen im Indikationsgebiet nicht zugelassene Therapieoptionen Teil der zVT bleiben sollten.</p> <p>Bei der Festlegung der zVT sollte der G-BA auch die Durchführbarkeit des sich daraus ergebenden Studienprogramms im Auge behalten. Auch wenn es sich vorliegend um kein Arzneimittel gegen Seltene Leiden handelt, handelt es sich bei der NMSOD gleichwohl um eine seltene Erkrankung. Da der G-BA zur einer „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ eine Multikomparator-Studie verlangt, muss daher im Auge behalten werden, dass mit Blick auf eine begrenzte Anzahl von Patienten im Indikationsgebiet die Auswahl der im Rahmen der zVT zu untersuchenden Wirkstoffalternativen in einer Größenordnung gehalten wird, die statistisch signifikante Ergebnisse zulässt.</p>	<p>Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none">- Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022) <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf¹ zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden</p>

¹ zugelassen ab dem 2. Schub

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.</p> <p>Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.</p> <p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

- *alles kopieren* -

5.4 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab / Uplizna
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i> Waldstraße 3 64331 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.08.2022 wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Inebilizumab auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.¹</p> <p>Inebilizumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitisoptica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.²</p> <p>Merck ist Zulassungsinhaber von Decortin® H Tabletten mit dem Wirkstoff Prednisolon. Prednisolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen.³ Gemäß aktueller S2k-Leitlinie sollten bei Diagnosestellung und Initiierung einer Immuntherapie sowie nach erneuten Erkrankungsschüben und nachfolgenden Therapiewechseln überlappend Steroide in absteigender Dosierung über drei bis sechs Monate zusätzlich gegeben werden, um weitere Schübe zu verhindern (z.B. im 1. Monat Prednisolon 20-30 mg/d, 2.-3. Monat 10-20 mg/d).⁴</p>	
<p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) Horizon Therapeutics GmbH legt die randomisiert kontrollierte Studie (RCT) N-MOMentum vor, welche Inebilizumab mit Placebo vergleicht. Zudem legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Satralizumab vor und zieht hierfür die RCT SakuraStar heran.⁵ Die vom pU vorgelegte Evidenz sieht das IQWiG als nicht geeignet an, um eine Aussage über den Zusatznutzen von Anifrolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu treffen und sieht daher den Zusatznutzen als nicht belegt an.¹</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zVT benennt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Weiterhin führt der G-BA aus, dass für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend ist. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten in einer klinischen Studie eine Auswahl aus den Wirkstoffen Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen sollte und demnach eine Multi-Komparator Studie vorliegen sollte.⁶</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eculizumab und Satralizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien</p> <p>Basierend auf dem Kriterium 1 des 5. Kapitels § 6 der VerfO des G-BA können Satralizumab und Eculizumab als zVT für Inebilizumab herangezogen werden⁷. Beide Arzneimittel sind für AQP4-IgG-seropositive NMOSD Patienten zugelassen^{8,9}. Darüber hinaus sind keine weiteren Arzneimittel zur verlaufsmodifizierenden Behandlung der NMOSD in Deutschland zugelassen. Bei den vom G-BA benannten Therapien Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab handelt es sich um off-label Therapien.¹⁰⁻¹²</p> <p>Laut Kriterium 3 der G-BA VerfO zur Herleitung der zVT soll der patientenrelevante Nutzen durch den G-BA festgestellt worden</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022) <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sein.⁷ Bei Eculizumab als auch Satralizumab handelt es sich um Orphan Drugs, deren Zusatznutzen § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.^{13,14} Darüber hinaus wurde am 06.01.2022 der Beschluss zu Satralizumab gefasst, wonach der G-BA über einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beschlossen hat.¹⁵ Diese Bewertung geht dabei über einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hinaus, der allein durch die Zulassung als belegt gilt.</p> <p>Basierend auf Kriterium 4 der G-BA VerFO soll der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden.⁷ Die für die Herleitung der zVT herangezogene S2k-Leitlinie spiegelt den Stand der Erkenntnisse vom Februar 2021 wider.⁴ Zu diesem Zeitpunkt war Satralizumab noch nicht zugelassen. Es bedarf daher einer Aktualisierung dieser Empfehlungen.</p> <p>Bis zu der Zulassung von Satralizumab und Eculizumab gab es keine zugelassene Behandlungsoptionen für die NMOSD. Gemäß § 2 Abs. 1a SGB V sind Arzneimittel ohne Zulassung als Leistung im Rahmen der GKV lediglich bei lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, möglich, wenn eine nicht ganz entfernt liegende</p>	<p>nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Neben einer erschwerten Kostenübernahme der Off-Label Therapien seitens der Krankenkassen besteht zudem ein potentiell Haftungsrisiko für den behandelnden Arzt.^{16,17} Sowohl Satralizumab als auch Eculizumab stellen daher den aktuellen Therapiestandard in der NMOSD dar und entsprechen den formalen Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie in dieser Indikation.</p>	<p>Krankheitsverlauf¹ zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und</p>

¹ zugelassen ab dem 2. Schub

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.</p> <p>Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *IQWiG Berichte Nr. 1436 Inebilizumab (Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5966/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Inebilizumab_D-853.pdf (2022).
2. Horizon Therapeutics Ireland DAC. Fachinformation Uplizna 100 mg (Juli 2022). www.fachinfo.de (2022).
3. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin® H (Februar 2022). www.fachinfo.de (2022).
4. Hemmer, B. *S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie www.dgn.org/leitlinien (2021).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Inebilizumab (UPLIZNA®) - Modul 4*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5963/2022_07_15_Modul4A_Inebilizumab.pdf (2022).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang : 2021-B-430 Inebilizumab*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5967/2022-08-01-Information-zVT_Inebilizumab_D-853.pdf (2022).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022*. chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf (2022).
8. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris 300 mg (Mai 2020). www.fachinfo.de (2020).
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation Enspryng® (Juli 2021). www.fachinfo.de (2021).
10. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Imurek (Juli 2021). www.fachinfo.de (2021).
11. Roche Pharma AG. Fachinformation CellCept® (Februar 2022). www.fachinfo.de (2022).
12. Roche Pharma AG. Fachinformation MabThera® i.v . (August 2022). www.fachinfo.de (2022).
13. European Medicines Agency. *Orphan Maintenance Assessment Report - Soliris (eculizumab)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/soliris-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf (2019).
14. European Medicines Agency. *Orphan Maintenance Assessment Report - Enspryng (satralizumab)*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/enspryng-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (2020).
15. 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): Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spe*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5966/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Inebilizumab_D-853.pdf (2022).

ba.de/downloads/39-261-5229/2022-01-06_AM-RL-XII_Satralizumab_D-693_BAnz.pdf (2022).

16. Jablonsky, H. Richtiges Vorgehen außerhalb der Indikation. Die Haftung im Off-Label-Use. *pädiatrie hautnah* **22**, 475–479 (2010).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Off-Label-Use – Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsbieten. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/>.

5.5 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	17.November.2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab/Uplizna®
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Inebilizumab (Uplizna®) zur Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) veröffentlicht (1).</p> <p>Inebilizumab wird eingesetzt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG) -seropositiv sind (2). Der Wirkmechanismus von Inebilizumab basiert auf der Eliminierung AQP4-IgG produzierenden reifen CD19⁺ B-Zellen.</p> <p>Alexion Pharma Germany GmbH vermarktet Eculizumab (Soliris®), das als Komplementinhibitor bereits seit dem 26.08.2019 zur Behandlung von AQP4-Antikörper positiven NMOSD-Patienten, die einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, zugelassen ist. Darüber hinaus plant Alexion Pharma Germany GmbH den Markteintritt von Ravulizumab (Ultomiris®) im Jahr 2023. Ravulizumab wird voraussichtlich wie Inebilizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit AQP4-Antikörper positiver NMOSD eingesetzt.</p> <p>Daher nimmt Alexion Pharma Germany GmbH folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Inebilizumab.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I Seite: 17 Zeile: 7-17	<p>Umsetzung der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Aus den Angaben von Horizon Therapeutics GmbH geht hervor, dass der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ bestimmte. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen. Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab sind jedoch für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Insgesamt besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln (3).</p> <p>Für Horizon Therapeutics GmbH kommen daher nur die beiden im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Satralizumab (Enspryng®) und Eculizumab innerhalb der „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ infrage (3).</p> <p>Das IQWiG schreibt dazu in seiner Nutzenbewertung (1), dass der von Horizon Therapeutics GmbH vorgelegte adjustierte indirekte</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022) <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zVT des G-BA nicht geeignet sei.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p>Alexion Pharma Germany GmbH schlägt vor, in der Umsetzung der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ lediglich die zugelassenen Arzneimittel Satralizumab und Eculizumab zu berücksichtigen.</p> <p>Laut den Kriterien zur Wahl der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo des G-BA muss das herangezogene Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben und dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft entsprechen. Zur Behandlung von NMOSD wurden aufgrund fehlender zugelassener Arzneimittel in den letzten Jahren Off-Label Arzneimittel mit geringer Evidenz verordnet. Die Therapieoptionen für die Behandlung von NMOSD haben sich jedoch mit der Zulassung von Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab geändert. Zudem wird die Zulassung des Komplementinhibitors Ravulizumab erwartet.</p> <p>Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab sind daher als Off-Label-Therapien nicht mehr in der Umsetzung der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ zu berücksichtigen.</p> <p>Somit stimmt Alexion Pharma Germany GmbH den Ausführungen von Horizon Therapeutics GmbH zu, dass Patienten den Zugang zu</p>	<p>nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimitteln erhalten sollen, welche dem aktuellen Stand der Medizin und Wissenschaft entsprechen (3). In der Nutzenbewertung von Inebilizumab sollen daher in der Umsetzung der „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ lediglich die zugelassenen Arzneimittel wie Eculizumab und Satralizumab herangezogen werden.</p>	<p>Krankheitsverlauf¹ zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und</p>

¹ zugelassen ab dem 2. Schub

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.</p> <p>Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inebilizumab (Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
2. European Medicines Agency. EPAR Uplizna (Inebilizumab). 2022.
3. Horizon Therapeutics. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Inebilizumab (UPLIZNA®), Modul 3A. 2022.

5.6 Stellungnahme des krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose

Datum	11.November 2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab - 2022-08-01-D-853
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Mathias Mäurer MHBA Chefarzt Klinik für Neurologie Klinikum Würzburg Mitte Salvatorstr. 7 97074 Würzburg</p> <p>Prof. Dr. med. Ingo Kleiter Geschäftsführer med. und Ärztlicher Leiter Marianne-Strauß-Klinik Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke gemeinnützige GmbH Milchberg 21 82335 Berg</p> <p>Im Namen des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Mäurer/Kleiter für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Zur fehlenden Hinzuziehung von Sachverständigen:</i></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt in seiner Stellungnahme (Nr. 1436) vom 18.10.2022 gemäß § 35a SGB V zu Inebelizumab aus:</p> <p>“Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.”</p> <p>Die Neuromyelitis optica Spektrumerkrankung (engl. NMOSD) ist eine seltene Erkrankung, die in Deutschland intensiv durch die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) klinisch begleitet wird. Die aktuellen therapeutischen Entwicklungen haben zu einem großen Interesse an der Erkrankung geführt. Es ist daher für uns unverständlich, dass für die Dossier-Bewertung kein externer Sachverständiger (Berater/-in zu medizinisch-fachlichen Fragen) eingebunden wurde. Wenn trotz Interesse und Verfügbarkeit kompetenter Berater tatsächlich kein externer Sachverständiger gefunden wurde, dann stellt sich die Frage, ob sich hier ausreichend bemüht wurde einen klinischen Sachverständigen einzubinden. Die Angabe, dass bei den Fachgesellschaften wegen Unterstützung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Mäurer/Kleiter für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angefragt wurde, kann weder im KKNMS noch durch die Neuromyelitis optica Studiengruppe, NEMOS (die beiden wesentlichen Ansprechpartner für Fachfragen zur NMOSD) nachvollzogen werden. Auch bei der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sind diese Expertengruppen sowie weitere Sachverständige bekannt.</p>	
<p><i>Zur allgemeinen Notwendigkeit der Behandlung der NMOSD:</i></p> <p>Die NMOSD ist eine chronische, oft zu schwerer Behinderung führende Erkrankung. Eine historische Kohorte zeigte bei unbehandelten Patienten eine Mortalität von 30% in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung. Entscheidend für den Langzeitverlauf sind die Häufigkeit und der Remissionsstatus von Schüben. Daher wird zum einen eine möglichst frühzeitige und intensive Schubtherapie, zum anderen eine konsequente Langzeitimmuntherapie zur Vorbeugung weiterer Schübe in den aktuellen Leitlinien der DGN/AWMF empfohlen. Es ist notwendig, die NMOSD in jedem Alter bereits nach dem ersten Schubereignis zu therapieren. Dies gilt insbesondere für AQP4-Ak positive Patienten.</p> <p>2019/2020 wurden erstmals vier randomisierte kontrollierte doppelblinde prospektive multizentrische Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen <i>Eculizumab</i> (ein Komplementinhibitor), <i>Satralizumab</i> (ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) und eben <i>Inebilizumab</i> (ein gegen CD-19 gerichteter B-Zell- und Plasmazell-depletierender Antikörper) als Mono- oder Add-On Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression gegen Plazebo verglichen worden sind. In allen Studien wurde der primäre Endpunkt mit hoher Signifikanz erreicht.</p> <p>Da es sich um eine gleichzeitige Entwicklung der Substanzen handelte und zum Zeitpunkt der Entwicklung keine zugelassenen Therapien für die NMOSD</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Mäurer/Kleiter für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>existierten, konnten die Studien nicht im Hinblick auf eine zweckmäßige Vergleichstherapie designt werden.</p> <p>Es ist aus unserer Sicht evident, dass alle 3 neuen Immuntherapien Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab hocheffektiv zur Prophylaxe weiterer Schubereignisse bei NMOSD sind und daher einen beträchtlichen medizinischen Fortschritt zur Behandlung der NMOSD darstellen.</p> <p>Für Inebilizumab liegen keine direkten Vergleichsdaten zur Wirksamkeit gegenüber Rituximab, Mycophenolat-Mofetil (off-label) oder den on-label Therapien Eculizumab und Satralizumab vor.</p> <p>Es wäre daher in einer solchen Situation wünschenswert, indirekte Vergleiche – wie im Fall von Inebilizumab vom pU vorgelegt – in die Bewertung mit einzubeziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Mäurer/Kleiter

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.5, Tabelle 2	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe angegeben. Dort sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.</p> <p>Der PU führt aus, dass nach Analyse des Zulassungsstatus und entsprechend der Kriterien zur Bestimmung der zVT ausschließlich die Wirkstoffe Satralizumab und Eculizumab als Bestandteil der zVT in Frage kommen.</p> <p>In Hinblick auf den Zulassungsstatus sind zur Behandlung der Aquaporin-4-pos. NMOSD tatsächlich nur Eculizumab (Zulassung Sep. 2019) und Satralizumab (Zulassung Juni 2021) zu Lasten der Kostenträger verfügbar. Alle anderen von dem GBA vorgeschlagenen Therapien sind Off-label Therapien.</p> <p>Die zur Zulassung von Inebilizumab führende Phase II/III Studie (Momentum) wurde zu einem Zeitpunkt begonnen (Rekrutierung ab Jan 2015), zu dem keine zugelassene Medikation zur Behandlung der NMOSD vorlag. Die genannten Medikamente wurden klinisch</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022) <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche</p>

Stellungnehmer: Mäurer/Kleiter

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und in Studien gegeben, haben allerdings keinen Zulassungsstatus erreicht.</p> <p>Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Der Aussage ist zu widersprechen.</p> <p>Vom wissenschaftlichen und klinischen Standpunkt sowie des Zulassungsstatus ist es unklar, warum Satralizumab keine der möglichen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.</p>	<p>nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen</p>

Stellungnehmer: Mäurer/Kleiter

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Krankheitsverlauf¹ zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und</p>

¹ zugelassen ab dem 2. Schub

Stellungnehmer: Mäurer/Kleiter

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.</p> <p>Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.</p>

Stellungnehmer: Mäurer/Kleiter

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Literaturverzeichnis

Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 [online]. 2021

Trabouise A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinschenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8. PMID: 32333898; PMCID: PMC7935419.

Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747. PMID: 31774956.

Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363.

Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-625.

5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21.11.2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab/UPLIZNA®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7; S. I.11	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 01. November 2022 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Inebilizumab für Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, veröffentlicht (1).</p> <p>Anmerkung 1: Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo vor und wertet hierbei u.a. Endpunkte aus, welche das Auftreten von Krankheitsschüben operationalisieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Verhindern von Schüben ist das zentrale Therapieziel in der NMOSD, da diese die Progression der NMOSD definieren (2). Gegenwärtig existiert keine einheitliche Definition der spezifischen Operationalisierung von Schubereignissen für die seltene Erkrankung der NMOSD, in der insgesamt wenig Evidenz vorliegt.</p> <p>Eine zentrale Voraussetzung für die sachgerechte Durchführung eines (adjustierten) indirekten Vergleichs ist eine hinreichend ähnliche Operationalisierung von Schubereignissen in den ausgewählten Studien.</p> <p>In der SAKuraStar war der Protokoll-definierte Schub (primärer Endpunkt) dadurch definiert, dass die nachfolgenden Kriterien erfüllt und von einem unabhängigen, verblindeten Expertenkomitee bestätigt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Anstieg im EDSS-Wert um ≥ 1 Punkt (um ≥ 2 Punkte, wenn EDSS-Ausgangswert = 0 war) oder• Anstieg in einer der FSS-Domänen um ≥ 2 Punkte oder• Anstieg in mindestens 2 FSS-Domänen um ≥ 1 Punkt bei einem Ausgangswert von ≥ 1 oder• Anstieg im FSS eines Auges um ≥ 1 Punkt bei einem Ausgangswert für dieses Auge von ≥ 1.	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der N-MOMentum Studie gilt ein Schub als ein Adjudication Committee (AC)-bestätigter Schub, wenn Protokoll-definierte Kriterien (Studienprotokoll CD-IA-MEDI-551-1155 Amendment 6, Tabelle 11) vorlagen und von dem Komitee bestätigt wurden (3). Je nach betroffenem Funktionssystem wurden unterschiedliche Kriterien angelegt, die die EDSS/FSS-Skalen nicht in gleicher Weise mit einbezogen.</p> <p>Somit ist keine Vergleichbarkeit in der Schuboperationalisierung gegeben, so dass die im Nutzendossier vorgebrachten Ergebnisse in ihrer Aussagekraft limitiert sind. Dieser Umstand könnte ergänzend im Zuge der Nutzenbewertung diskutiert werden.</p>	
S. I.7; S. I.11	<p>Anmerkung 2:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Rahmen seines adjustierten indirekten Vergleichs mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo für die Schub-assoziierten Endpunkte lediglich Daten zur Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub und zur jährlichen Schubrate vor. Neben der Betrachtung des Auftretens von Schubereignissen ist die Analyse der Schubschwere (z.B. definiert als EDSS-Anstieg um ≥ 2 Punkte im Vergleich zur vorherigen EDSS-Bewertung) und der Reversibilität (z.B. als</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weiterer EDSS-Verlauf) der im Zuge eines Schubes beobachteten Symptome von großer Bedeutung, um die klinische Relevanz beobachteter Schubereignisse abzuleiten (4, 5).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Fehlen ergänzender Auswertungen zur Schubschwere und –reversibilität und somit eines Anhaltspunktes zur klinischen Relevanz beobachteter Schubereignisse schränkt die Aussagekraft der im Zuge des indirekten Vergleichs hervorgebrachten Befunde weiter ein. Auch dieser Umstand könnte im Zuge der Nutzenbewertung ergänzend reflektiert werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv); 1.11.2022.
2. KKNMS. Qualitätshandbuch - MS (Multiple Sklerose) - NMOSD (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Disease) - Therapieempfehlungen für ÄrztInnen. URL: <https://ms-qualitaetshandbuch.de> [aufgerufen am: 17.11.2022].
3. MedImmune. Protocol CD-IA-MEDI-551-1155: A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Protocol CD-IA-MEDI-551-1155 Amendment 6. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/70/NCT02200770/Prot_000.pdf [aufgerufen am: 17.11.2022].
4. Trebst C. Neuromyelitis-optica-Spektrumkrankungen. Arzneimitteltherapie; (36):237–46, 2018.
5. DGN. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG assoziierte Erkrankungen: AWMF-Register-Nr. 030-050, Stand: 2021. URL: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf [aufgerufen am: 29.10.2021].

5.8 Stellungnahme des vfa

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab (Uplizna)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2022 eine Nutzenbewertung zu Inebilizumab (Uplizna) von Horizon Therapeutics GmbH veröffentlicht.</p> <p>Inebilizumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die AntiAquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen. Auch der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wurde nicht akzeptiert, da er keinen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaube. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme PD Dr. Ayzenberger/ Prof. Dr. Pul

Datum	18.11.2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab - 2022-08-01-D-853 / Uplizna
Stellungnahme von	PD Dr.med. Ilya Ayzenberg Leiter des NMOSD-Zentrums in Bochum Leitender Oberarzt Klinik für Neurologie St. Josef Hospital, Ruhr Universität Bochum Prof. Dr. med. Refik Pul Leiter der MS-Ambulanz Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Essen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ayzenberger/ Pul

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1.</p> <p>Wie es aus der Dossierbewertung §1.2 folgt, war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen für die Erstellung der Bewertung vorgesehen, es konnte allerdings keine externen Sachverständiger (auch auf Anfragen bei Fachgesellschaften) gefunden werden.</p> <p>Kommentar</p> <p>Unter Berücksichtigung einer durchaus hohen klinischen und wissenschaftlichen Aktivität auf diesem Feld in unserem und mehreren weiteren spezialisierten universitären NMOSD-Zentren (z.B. s. teilnehmende Zentren der NEMOS-Gruppe), die auch bei mehreren Fachgesellschaften (DGN, KKNMS) vertreten sind, scheint es verwunderlich zu sein, dass kein Berater gefunden werden konnte.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ayzenberger/ Pul

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung 1.: Als zweckmäßige Vergleichstherapien werden in der Tabelle 2 Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab aufgelistet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: Als zweckmäßige Vergleichstherapien soll zusätzlich eine anti-IL6 Therapie mit dem Präparat Satralizumab berücksichtigt werden. Der Vergleich mit oralen Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil) scheint aufgrund der bekannten geringeren Effektivität im Vergleich zur B-Zell gerichteten Therapie weniger relevant zu sein.</p> <p>Begründung Die vorgeschlagenen Vergleichspräparate entsprechen nur teilweise der aktuellen klinischen Realität in der Versorgung der NMOSD Patienten.</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor: - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022)</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche</p>

Stellungnehmer: Ayzenberger/ Pul

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Die medizinische Versorgung der NMOSD Patienten kann in erster Linie mit zugelassenen Therapien garantiert werden. Die off-label Therapien (inkl. Mycophenolat-Mofetil, Rituximab, Tocilizumab) müssen bei den Krankenkassen beantragt werden und können trotz bekannter Effektivität abgelehnt werden, sodass die Verfügbarkeit dieser Therapien für Patienten eingeschränkt bzw. mit späterer Therapieeinleitung (nach Genehmigung des Antrages) assoziiert sein kann³. Aus klinischer Erfahrung ist die Ablehnung der Kostenübernahme seitens der Krankenkassen leider nicht selten. Häufig werden die Ablehnungen mit dem Verweis auf die zugelassenen Therapien (Eculizumab und Satralizumab^{8,9,10}) begründet. Bedauerlicherweise liegt auch kein Beschluss der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage VI) zu off-label Therapien bei NMOSD vor.</p> <p>2. Nach aktuell verfügbarer Datenlage kann man von einer geringeren Effektivität der Therapie mit oralen Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil) gegenüber B-Zell gerichteten Therapie mit Rituximab ausgehen^{2,5,7}. Unter Berücksichtigung der potenziellen Schwere der NMOSD-Schübe sind diese Therapien seit der</p>	<p>nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen</p>

Stellungnehmer: Ayzenberger/ Pul

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>häufigeren Anwendung von Rituximab in der letzten Dekade in den Hintergrund gerückt.</p> <p>3. Anti-IL6 Therapie mit den Präparaten Satralizumab (zugelassen seit 2021) und Tocilizumab (wird seit 2011 als off-label Therapie angewendet) gehört zur gut etablierten Therapie, deren Effektivität auch in den klinischen Studien belegt wurde^{1,8,9,11}. Im Rahmen der Tango-Studie wurde eine höhere Effektivität der anti-IL6 Therapie mit Tocilizumab im Vergleich zu dem aktiven Komparator, Azathioprin, demonstriert¹¹. Seit der Zulassung wird neben Eculizumab auch das Satralizumab bei Patienten mit einer AQP4-IgG positiven NMOSD empfohlen und regelmäßig eingesetzt, insbesondere bei der Neueinstellung oder Umstellung von instabilen Patienten³. Aus diesem Grund scheint ein Vergleich von Inebilizumab mit beiden zugelassenen Therapien (Eculizumab und Satralizumab) der aktuellen Versorgungsrealität genauer zu entsprechen.</p>	<p>Krankheitsverlauf¹ zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und</p>

¹ zugelassen ab dem 2. Schub

Stellungnehmer: Ayzenberger/ Pul

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.</p> <p>Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.</p>

Stellungnehmer: Ayzenberger/ Pul

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Ayzenberger/ Pul

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung 2.:</p> <p>Es wird empfohlen eine Multi-Komparator-Studie mit den Wirkstoffen Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat Mofetil und Rituximab durchzuführen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es soll ein indirekter Vergleich mit aktuell verfügbaren Daten zu einzelnen in der Anmerkung 1. aufgelisteten Substanzen vorgeschlagen werden. Eine Empfehlung der späteren prospektiven Beobachtungs-Studie von allen zugelassenen Präparaten (z.B. Register-Studie) kann ggf. diskutiert werden.</p> <p>Begründung</p> <p>NMOSD ist eine orphanen Erkrankung mit einer Prävalenz von Ca. 0,002%⁶. Bei aktuell vorhandenen mehreren effektiven Therapien scheint die Durchführung einer Multi-Komparator-Studie nicht nur in Deutschland, sondern auch international, nicht realisierbar zu sein. Aus diesem Grund wäre ein indirekter Vergleich der o.g. Therapien, je nach Verfügbarkeit der Studiendaten, zu empfehlen. Eine prospektive Beobachtungsstudie mit allen zugelassenen Substanzen wäre realistisch vorstellbar und könnte für die weitere</p>	<p>Unabhängig davon, ob der alleinige Vergleich gegenüber Satralizumab überhaupt als Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe angesehen werden kann, muss im vorliegenden Fall festgehalten werden, dass für die Patientinnen und Patienten der Studie SakuraStar jedoch auf Basis der vorliegenden Informationen nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass Satralizumab die alleinig geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Es liegen beispielsweise keine Angaben zu den bisher eingesetzten Wirkstoffen bei den Patientinnen und Patienten vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studie SakuraStar zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses andere Therapieoptionen (wie z. B. Rituximab und Eculizumab) die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellen.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich, der gegenüber ausschließlich einem einzigen Komparator (Satralizumab) durchgeführt wurde, wird daher als nicht geeignet eingeschätzt, einen Zusatznutzen gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Ayzenberger/ Pul

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einschätzung von Vor- und Nachteilen einzelner Therapien von einer hohen Relevanz sein.	

Literaturverzeichnis

1. Ayzenberg I, Kleiter I, Schröder A, et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol.* 2013 Mar 1;70(3):394-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1246.
2. H Chen, W.Qiu, Q.Zhang et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol.* 2017 Jan;24(1):219-226. doi: 10.1111/ene.13186. Epub 2016 Oct 26.
3. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050. 2021
4. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbora D, Katz E; N-MOmentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363.
5. Z.Nikoo, S.Badihian, V.Shaygannejad, N.Asgari, F.Ashtari Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol.* 2017 Sep;264(9):2003-2009. doi: 10.1007/s00415-017-8590-0. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28831548 DOI: 10.1007/s00415-017-8590-0
6. V.Papp, M.Magyari, O.Aktas et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology* 2021 Jan 12;96(2):59-77. doi: 10.1212/WNL.0000000000011153. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33310876 PMCID: PMC7905781
7. J.Poupart, J.Giovannelli, R.Deschamps et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology.* 2020 Apr 14;94(15):e1645-e1656. doi: 10.1212/WNL.0000000000009245. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32170036 DOI: 10.1212/WNL.0000000000009245
8. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8. PMID: 32333898; PMCID: PMC7935419.
9. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747. PMID:31774956.

10. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):614-625.
11. C.Zhang, M.Zhang, W.Qiu et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3.

5.10 Stellungnahme NEMOS durch Prof. Dr. Aktas/ Prof. Dr. Berthele

Datum	22.11.2022
Stellungnahme zu	Inebilizumab/UPLIZNA®
Stellungnahme von	<i>Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V., vertreten durch Prof. Dr. Orhan Aktas (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) und Prof. Dr. Achim Berthele (Technische Universität München)</i> <i>Geschäftsstelle des FV NEMOS e.V. c/o Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Düsseldorf Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Förderverein der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Dossierbewertung wird ausgeführt, dass keine externen Sachverständigen mit den notwendigen Voraussetzungen für die Dossierbewertung identifiziert werden konnten.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt in seiner Dossierbewertung (Nr. A22-74) vom 18.10.2022 gemäß § 35a SGB V zu Inebilizumab auf S. 1 aus:</p> <p>“Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, welche die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.”</p> <p>Die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS)</p> <p>Die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) wurde 2008 als sektorenübergreifendes, auf die klinische Neuroimmunologie ausgerichtetes Netzwerk gegründet. Das Netzwerk richtet sich speziell an ambulante und stationäre Ärztinnen und Ärzte. Zu den relevanten Schwerpunkten zählen klinische und wissenschaftliche Fragestellungen, die im Zusammenhang mit der NMOSD stehen. Insgesamt umfasst das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Förderverein der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Netzwerk mehr als zwei Dutzend Kliniken, medizinische Zentren und Praxen. Der assoziierte Förderverein NEMOS e.V. betreibt dabei ein Patientenregister, das in der Vergangenheit seitens des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wurde (im Kontext des Kompetenznetzes Multiple Sklerose, KKNMS).</p> <p>Innerhalb von NEMOS gibt es eine Vielzahl klinisch tätiger Expertinnen und Experten, die im Rahmen der Dossierbewertung von Inebilizumab in den Prozess mit einzubeziehen gewesen wären. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass im Rahmen der Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zu Inebilizumab am 09.02.2022 bereits die Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN, als wissenschaftliche Fachgesellschaft) eine Stellungnahme zum Therapiegebiet: "Inebilizumab ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung erwachsener PatientInnen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind" abgegeben hat.</p> <p>Die im Rahmen dieser Stellungnahme zur Beratung hinzugezogenen Sachverständigen mit ausgewiesener klinischer und wissenschaftlicher Expertise wären sicher geeignet gewesen, in den Prozess der Dossierbewertung durch das IQWiG mit eingebunden zu werden und wichtige praxisrelevante Informationen mit einfließen zu lassen.</p> <p>Wir bedauern den Umstand sehr, dass diese Fachexpertinnen und –experten oder andere Mitglieder der NEMOS-Studiengruppe – analog zum Verfahren von Satralizumab – wieder nicht hinzugezogen wurde.</p> <p>Daher nutzen wir diese Möglichkeit, im laufenden Verfahren zu Inebilizumab Stellung zu nehmen.</p> <p>NMOSD stellt eine unheilbare schwere Erkrankung dar</p>	

Stellungnehmer: Förderverein der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Fragestellung für die Dossierbewertung umfasst das Anwendungsgebiet von Inebilizumab: „Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind.“</p> <p>Pathogenese der NMOSD</p> <p>Unter der NMOSD versteht man eine entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die derzeit unheilbar ist. Von der Entzündung betroffen sind vor allem die Sehnerven (N. opticus), das Rückenmark (Myelon) und der Hirnstamm (hier vor allem die „Area postrema“). In der klassischen Form, der Neuromyelitis optica (NMO, historische Bezeichnung: Devic-Syndrom), sind die Sehnerven und das Rückenmark gleichzeitig oder sequenziell betroffen.</p> <p>AQP4-Antikörper als Diagnosekriterium</p> <p>Die NMOSD gilt als eigenständige Erkrankung, basierend auf pathophysiologischen Erkenntnissen. Im Serum von NMO-Patientinnen und Patienten und konnten spezifische Autoantikörper gegen Aquaporin-4 (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak, früher auch NMO-IgG) nachgewiesen werden [5, 6]. Aquaporin-4-Ak gelten als Diagnosekriterium [11], da sie bei ca. 80% der Betroffenen mit einer klinischen Verdachtsdiagnose einer NMOSD nachgewiesen werden können. Gemäß diesen Kriterien kann bei einem Aquaporin-4-Ak-Nachweis und einer zusätzlichen frühzeitigen typischen klinischen Manifestation — bereits nach dem ersten Schub — die Diagnose</p>	

Stellungnehmer: Förderverein der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NMOSD gestellt werden. Bei fehlendem Nachweis von Aquaporin-4-Ak müssen zusätzliche klinische Kriterien und Merkmale mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesen werden, um die Diagnose einer Antikörper-negativen NMOSD stellen zu können.</p> <p>Krankheitsverlauf und Therapiemöglichkeiten der NMOSD</p> <p>Aus historischen Kohorten ist bekannt, dass unbehandelte Betroffene eine hohe Mortalitätsrate von bis zu 30% in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung aufweisen. Unsere eigenen Auswertungen von Daten aus dem deutschen NEMOS-Patientenregister von 2012 ergaben eine Mortalität von 6% in Deutschland [4].</p> <p>Entscheidend für den Krankheitsverlauf ist die Schubrate. Das oberste Therapieziel stellt die Vermeidung eines Schubes dar. Es erfolgt demnach eine möglichst frühzeitige und intensive Schubtherapie. Das umfasst bereits nach dem 1. Schub, insbesondere für AQP4-Ak positive Betroffene, eine konsequente Langzeitimmuntherapie gemäß den aktuellen Leitlinien der DGN/AWMF zur Vorbeugung weiterer Schübe [2].</p> <p>Die bisher eingesetzten und in der Leitlinie empfohlenen Medikamente Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab, orale Steroide und Tocilizumab sind Off-label-Therapien, formal nur mit Klasse III Evidenz, wobei z.B. im NEMOS-Register insbesondere mit Rituximab sehr gute und umfangreiche Erfahrungen dokumentiert sind [9]. Für die Behandlung der Patientinnen und Patienten stehen nach Zulassung der therapeutischen monoklonalen Antikörper nun formal geeignetere Alternativen zur Verfügung. Dies gilt insbesondere für Betroffene, bei denen die bisher eingesetzten Substanzen nicht angeschlagen haben und zu einem Therapieversagen führten.</p>	

Stellungnehmer: Förderverein der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dabei ist Inebilizumab der erste in der Indikation zugelassene B-Zell-spezifische Antikörper und bietet gegenüber Satralizumab und Eculizumab einen anderen (zusätzlichen) Wirkmechanismus: Satralizumab richtet sich gegen Interleukin-6, einem Haupt-Botenstoff für die Homöostase von B-Zellen; Eculizumab ist ein Anti-Komplement C5 -Antikörper. Inebilizumab hingegen wirkt spezifisch auf CD19-positive B-Zellen und hemmt so den entzündlichen Prozess am Ursprung, da auch Autoantikörper-produzierende Plasmazellen erreicht werden. Die klinische Zulassungsstudie für Inebilizumab (N-MOMentum) bestätigte die Wirkung des Antikörpers: Unter der Inebilizumab-Behandlung reduzierte sich die Schubrate der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer signifikant und anhaltend. Es kommt zu einer geringeren Behinderungsprogression im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die zugelassenen monoklonalen Antikörper wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit von der EMA bewertet und basierend auf einer Nutzen-Risiko-Abwägung zugelassen. In allen Studien sind die neuen Substanzen wirksamer als Placebo. Nur bei AQP4-Ak-positiven NMOSD-Patientinnen und Patienten war die Wirksamkeit signifikant; die AQP4-Ak-negativen Pat. wurden entweder nicht untersucht (Zulassungsstudie für Eculizumab) bzw. die Fallzahlen waren für eine Beurteilung nicht ausreichend groß (Zulassungsstudien für Inebilizumab und Satralizumab).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.5	<p>Eculizumab und Satralizumab finden Eingang in den klinischen Alltag und sind als zweckmäßige Vergleichstherapie zu definieren</p> <p>Anmerkung: Das IQWiG stellt fest: „Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen“.</p> <p>Wie bereits im Rahmen der Beratung am 09.02.2022 anhand der Stellungnahme verdeutlicht, sehen Fachexpertinnen und Fachexperten den Stellenwert von Eculizumab und Satralizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien (siehe auch Modul 3 zu Inebilizumab auf S. 14).</p> <p>In den letzten Jahren wurden mehrere neue Immuntherapien für NMOSD in Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien evaluiert. In diesem Rahmen wurden 2019/ 2020 vier randomisierte kontrollierte doppelblinde prospektive international-multizentrische Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen Inebilizumab, Eculizumab und Satralizumab als Mono- oder Kombinationstherapie zu einer bestehenden Immunsuppression gegenüber Placebo verglichen worden sind [1, 7, 10, 12]. In allen Studien verbesserte sich die Zeit bis zum Auftreten eines ersten Schubs signifikant (primäre Endpunkte).</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:</u></p> <p>zu 1. Zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, ist der Wirkstoff Eculizumab zugelassen. Zudem ist der Wirkstoff Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind, zugelassen.</p> <p>zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.</p> <p>zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022) <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche</p>

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eculizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Eculizumab ist sowohl als Monotherapie als auch Add-on zu einer bestehenden immunsuppressiven Therapie ab dem zweiten Schub zugelassen. Es wird als intravenöse Infusion verabreicht; beginnend mit einer vierwöchigen Induktionsphase (900 mg Eculizumab einmal wöchentlich), an die sich die Erhaltungsphase (1.200 mg Eculizumab in Woche 5 und dann alle 14 ± 2 Tage) anschließt [3]. Anwendungsdaten nach Zulassung in Deutschland sind bislang begrenzt und wurden kürzlich von unserer NEMOS-Studiengruppe auf der ECTRIMS-Konferenz in Amsterdam (26.-28.10.2022) vorgestellt.</p> <p>Satralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-Interleukin-6 (IL-6) Rezeptor-Antikörper. Vom bekannten anti-IL-6 Rezeptor Antikörper Tocilizumab unterscheidet sich Satralizumab im Metabolismus bzw. der Pharmakokinetik. Satralizumab ist die erste subkutane Behandlungsoption der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD. Nach einer Aufdosierungsphase (Woche 0, 2 und 4) wird es einmal alle 4 Wochen durch den behandelnden Arzt bzw. Ärztin oder selbständig durch die Betroffenen verabreicht (jeweils 120 mg). Es kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem Immunsuppressivum angewendet werden. Es handelt sich um das</p>	<p>nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollten bei Erwachsenen im Rahmen einer NMOSD-Langzeittherapie die Wirkstoffe Eculizumab und Rituximab vorrangig eingesetzt werden, während Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil bei stabil eingestellten Patientinnen und Patienten weitergeführt oder bei Kontraindikation eingesetzt werden können. Tocilizumab hat ausschließlich eine Empfehlung für die Second-Line.</p> <p>Die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Der Wirkstoff Eculizumab ist nur für NMOSD-Patienten zugelassen, die positiv für Anti-Aquaporin-4-Antikörper sind und einen schubförmigen</p>

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erste zugelassene Therapeutikum für jugendliche NMOSD-Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der EU. Die Zulassung lässt den Einsatz von Satralizumab (im Gegensatz zum Eculizumab) bereits nach Diagnosestellung nach dem ersten Erkrankungsschub bei Nachweis von Aquaporin-4-Ak zu. Anwendungsdaten nach Zulassung in Deutschland liegen bislang nicht in publizierter Form vor, werden aber aktuell von der NEMOS-Studiengruppe prospektiv aufbereitet.</p> <p>Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich wie Rituximab gegen B-Zellen richtet. Inebilizumab bindet an das Lymphozytenantigen CD19, das sich wie CD20 auf B-Zellen findet, jedoch mit einer im Vergleich zu CD20 breiteren Expression. So kann Inebilizumab auch die CD20-negativen, aber CD19-positiven Ak-sezernierenden Plasmablasten und Plasmazellen erreichen, die unter Therapie mit Rituximab weiter persistieren.</p> <p>Unter allen neuen Immuntherapeutika stellt die N-MOMentum-Studie zu Inebilizumab die größte Phase-III-Studie dar. Bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmer waren innerhalb der Studie gegenüber Placebo eine hoch signifikante Reduktion der Schubrate nachweisbar [1]. Daten aus der offenen Verlängerungsstudie von 75 Patientinnen und Patienten zeigen über 4 Jahre anhaltende</p>	<p>Krankheitsverlauf¹ zeigen. Der Wirkstoff Satralizumab ist zugelassen für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Der G-BA bestimmt daher eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Bislang wurde für erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, Satralizumab nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht nach Einschätzung der im Stellungnahmeverfahren eingebundenen Klinikern nicht mehr der aktuellen Versorgungssituation. Auch wenn Satralizumab noch keine Erwähnung in der sich in Überarbeitung befindenden S2k-Leitlinie der DGN findet, ist der Stellenwert in der klinischen Praxis nicht zu vernachlässigen. Darüber hinaus haben die nicht zugelassenen Wirkstoffe Azathioprin und</p>

¹ zugelassen ab dem 2. Schub

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effekte [8]. Seit der Zulassung wird Inebilizumab bereits in der Versorgung eingesetzt.</p> <p>Inebilizumab wird als Infusion verabreicht. Nach einer Induktion (300 mg an Tag 1 und Tag 15) wird eine Erhaltungsdosis von 300 mg alle sechs Monate verabreicht. Zur Zulassung empfohlen ist die Behandlung Erwachsener mit Aquaporin-4-Ak positiver NMOSD als Monotherapie. Mit Inebilizumab steht ein weiterer neuartiger Therapieansatz in der Behandlung der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD zur Verfügung.</p> <p>Direkt vergleichende Studien fehlen zwar, neue Antikörperbasierte Therapie zeigen jedoch signifikante Reduktion der Schubrate</p> <p>Bislang fehlen direkte vergleichende Studien zwischen den drei therapeutischen monoklonalen Antikörpern. Auch fehlen bislang direkte Vergleichsstudien gegenüber den bisherig eingesetzten Off-Label-Substanzen.</p> <p>Zu Eculizumab lag zum Zeitpunkt der Zulassung kein Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie vor (da alle bis dato genutzten in der Indikation nicht zugelassen waren). Bei Satralizumab war zum Zeitpunkt der Zulassung bereits Eculizumab zugelassen (allerdings für schubförmige AQP4-Ak-positive NMOSD ab dem 2. Schub); bei Inebilizumab waren zum Zeitpunkt der Zulassung</p>	<p>Mycophenolat-Mofetil nach Einschätzung der Kliniker und entsprechend der Empfehlung der S2k-Leitlinie der DGN nur noch einen nachgeordneten Stellenwert in der Therapie. Bei Patientinnen und Patienten, die stabil auf Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil eingestellt sind, sollte die Therapie fortgeführt werden. Sofern relevante Komorbiditäten oder Kontraindikationen gegen den Einsatz der monoklonalen Antikörper (Rituximab, Eculizumab, Satralizumab) sprechen, können die Wirkstoffe Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil auch bei Neueinstellungen weiterhin zum Einsatz kommen.</p> <p>Insgesamt erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie an den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen. Dementsprechend wird der Wirkstoff Satralizumab als Therapieoption in die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Satralizumab zur Verfügung stehen.</p>

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eculizumab und Satralizumab zugelassen (dabei Satralizumab wie Inebilizumab zugelassen für die AQP4-Ak-positive NMOSD ab dem 1. Schub). Fachexpertinnen und Fachexperten sehen es demnach weiterhin so, dass rein nach Zulassungsstatus das Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Inebilizumab, auch Satralizumab umfasst.</p> <p>Inebilizumab erweitert als neueste Therapieoption die therapeutische Vielfalt, wodurch eine neue zugelassene Erstlinientherapie direkt nach Diagnosestellung sowie auch für Betroffene mit Therapieversagen aufgrund bisher verabreichter Arzneimittel zur Verfügung steht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die drei Substanzen Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab stellen einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der NMOSD dar.</p> <p>Inebilizumab und Satralizumab werden als spezifische Therapien speziell bei Erstdiagnose oder bei Patientinnen und Patienten mit Therapieversagen aufgrund der bisher eingesetzten Substanzen eingesetzt.</p> <p>Demnach stellt Satralizumab eine valide zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Inebilizumab dar.</p>	<p>Die Möglichkeit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Wirkstoffen in einer klinischen Studie lässt jedoch keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV zu. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten. Eine zulassungsüberschreitende Verordnung im Einzelfall nach den Kriterien der ständigen Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum nicht in der Arzneimittel-Richtlinie geregelten Off-Label-Use bleibt hiervon unberührt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Förderverein Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Bewertung der Wirkung der neuen monoklonalen Antikörper untereinander sowie im Vergleich zu den bisherigen Off-label-Therapien – dabei insbesondere Rituximab – sind allerdings prospektive Registerdaten erforderlich.	

Literaturverzeichnis

1. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. J., Wingerchuk, D. M., Fujihara, K., Paul, F., Cutter, G. R., Marignier, R., Green, A. J., Aktas, O., Hartung, H. P., Lublin, F. D., Drappa, J., Barron, G., Madani, S., Ratchford, J. N., She, D., Cimbora, D. & Katz, E. 2019. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* (London, England), 394, 1352-63.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen [Online]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-050I_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert_01.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Soliris [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_de.pdf.
4. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Ettrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Bergh FT, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Münch C, Winkelmann A, Zettl U UK, Metz I, Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F, NEMOS. 2012. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 19, 9:14.
5. Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Verkman, A. S. & Hinson, S. R. 2005. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *The Journal of experimental medicine*, 202, 473-7.
6. Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Fujihara, K., Nakashima, I. & Weinshenker, B. G. 2004. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* (London, England), 364, 2106-12.
7. Pittock, S. J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H. J., Levy, M., Palace, J., Nakashima, I., Terzi, M., Totolyan, N., Viswanathan, S., Wang, K. C., Pace, A., Fujita, K. P., Armstrong, R. & Wingerchuk, D. M. 2019. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *The New England journal of medicine*, 381, 614-25.
8. Rensel, M., Zabeti, A., Mealy, M. A., Cimbora, D., She, D., Drappa, J. & Katz, E. 2021. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 28, 925-32.
9. Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Young KL, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl U, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Kleiter I;

- NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). 2017. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 639-647.
10. Traboulsee, A., Greenberg, B. M., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E., Shkrobot, S., Yamamura, T., Terada, Y., Kawata, Y., Wright, P., Gianella-Borradori, A., Garren, H. & Weinshenker, B. G. 2020. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 19, 402-12.
 11. Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., de Seze, J., Fujihara, K., Greenberg, B., Jacob, A., Jarius, S., Lana-Peixoto, M., Levy, M., Simon, J. H., Tenenbaum, S., Traboulsee, A. L., Waters, P., Wellik, K. E. & Weinshenker, B. G. 2015. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 85, 177-89.
 12. Wingerchuk, D. M., Fujihara, K., Palace, J., Berthele, A., Levy, M., Kim, H. J., Nakashima, I., Oreja-Guevara, C., Wang, K. C., Miller, L., Shang, S., Sabatella, G., Yountz, M. & Pittock, S. J. 2021. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Annals of neurology*, 89, 1088-98.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Inebilizumab (D-853)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Dezember 2022

von 10:00 Uhr bis 10:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Horizon Therapeutics GmbH**:

Herr Herzig

Herr Dr. Bögl

Herr Dr. Schwenke

Herr Dr. Potthoff

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldeter Teilnehmender des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)**:

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldeter Teilnehmender des **Uniklinikums Essen**:

Herr Prof. Dr. Pul

Angemeldeter Teilnehmender der **Ruhr Universität Bochum**:

Herr PD Dr. Ayzenberg

Angemeldete Teilnehmende des **Fördervereins Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e. V.**:

Herr Prof. Dr. Aktas

Herr Prof. Dr. Berthele

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton

Frau Kralewski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Posevitz-Fejfar

Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Herr Hoernes

Frau Emmermann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Pfeiffer

Frau Dr. Holzer

Angemeldete Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es ist Montag, und wir haben wieder Anhörungen. Wir beginnen mit Inebilizumab, Indikation NMOSD. Wir haben es mit einem regulären Nutzenbewertungsverfahren gelegentlich der Markteinführung zu tun. Basis der heutigen Anhörungen und der Stellungnahmen sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 18. Oktober dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Horizon Therapeutics GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Merck Healthcare Germany, Alexion Pharma Germany, Roche Pharma AG, als Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose, der Förderverein NEMOS e. V., vertreten durch Herrn Professor Dr. Aktas und Professor Dr. Berthele aus München, Herr PD Ayzenberg von der Ruhr Universität Bochum, Herr Professor Dr. Pul vom Universitätsklinikum Essen. Von den Verbänden haben Stellung genommen der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Horizon Therapeutics müssten anwesend sein: Herr Herzig, Herr Dr. Bögl, Herr Dr. Schwenke und Herr Dr. Potthoff, Herr Professor Dr. Mühlbauer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – er fehlt –, Herr Professor Dr. Lempert von der AkdÄ, Herr Professor Dr. Mäurer vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose, Herr Professor Dr. Pul – er fehlt –, Herr Privatdozent Dr. Ayzenberg – er fehlt auch; damit hat sich das mit den Offenlegungserklärungen erledigt –, Herr Professor Dr. Aktas vom NEMOS e. V., Frau Kralewski vom BPI.

(Frau Kralewski: Ich bin nicht vom BPI, ich bin von Horizon.)

Okay, alles klar. – Herr Anton vom BPI, Frau Posevitz-Fejfar und Frau Giesl von Merck, Herr Hoernes und Frau Emmermann von Alexion, Frau Dr. Pfeiffer und Frau Dr. Holzer von Roche und Herr Bussilliat vom vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): Entschuldigung, ich musste mich gerade stummschalten. Ich weiß nicht, ob Sie mich gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir haben Sie schon verifiziert. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage- und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Herzig, bitte.

Herr Herzig (Horizon Therapeutics): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal bedanken wir uns für die Möglichkeit, im Namen von Horizon Therapeutics zum Nutzenbewertungsverfahren von Inebilizumab Stellung nehmen zu dürfen und gleichzeitig einige wichtige Aspekte aus der IQWiG-Nutzenbewertung zu Inebilizumab mit Ihnen zu vertiefen. Mein Name ist Sebastian Herzig, ich leite das Geschäft von Horizon Therapeutics in Deutschland. Mich begleiten heute Dr. Dietrich Potthoff, Market Access, Dr. Karl Bögl, Medizin, und Dr. Carsten Schwenke, der uns bei statischen Fragen unterstützt.

In diesem Eingangsstatement möchte ich kurz auf drei Bereiche eingehen: Grundsätzliches zu NMOSD und der Ursächlichkeit der schweren Entzündungsreaktionen, unser Produkt Inebilizumab, die Daten für die NMOSD und seinen Zusatznutzen sowie einige zentrale Aspekte zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zunächst zur NMOSD: Die NMOSD ist eine seltene Autoimmunerkrankung, die tödlich verlaufen kann. Frauen erkranken neunmal häufiger als Männer. Die wiederkehrenden Entzündungsschübe kommen unvorhergesehen, und die Schäden wie zum Beispiel Blindheit oder Lähmung sind oft irreversibel. Bei der häufigsten Variante der NMOSD werden die Schübe durch Autoantikörper gegen Aquaporin P4 ausgelöst. Um diese Variante geht es bei Inebilizumab.

In der Klinik manifestiert sich die NMOSD typischerweise in einer Optikusneuritis mit Sehverlust oder Einschränkung und/oder einer transversen Myelitis mit dem Risiko der Querschnittslähmung. Hinzu können starke neuropathische Schmerzen in den Beinen kommen. Das Resultat kann verheerend sein: chronische Schmerzen und Depression, Immobilität, Gehhilfe oder Rollstuhl, Verlust des Augenlichts auf einem oder sogar beiden Augen. Es gilt also, neue Schübe zu verhindern. Prävention und die Minderung der Schubfrequenz und Intensität stellen die obersten Therapieziele dar.

Lassen Sie mich kurz erläutern, wie es in der Verkettung zu diesen Schüben kommt und was die Entzündungsreaktionen auslöst: Kausal für die Entzündung und irreversiblen Schäden im zentralen Nervensystem sind die eingangs erwähnten AQP4-Antikörper. Diese attackieren Astrozyten, und somit werden wichtige Strukturen im ZNS zum Ziel des eigenen Immunsystems. Gebildet werden diese AQP4-Antikörper von B-Lymphozyten am Ende der Zellreifung. Um die Ursache der Schübe gezielt anzugehen, braucht es also einen Mechanismus, der diese verantwortlichen B-Lymphozyten erreicht. CD19 stellt dabei ein gut geeignetes Oberflächenantigen dar, weil es breit exprimiert wird, insbesondere auf Plasmablasten, die diese AQP4-Antikörper sezernieren.

Damit wären wir bei unserem Produkt Inebilizumab; denn Inebilizumab bindet spezifisch an dieses CD19-Antigen und ist das erste und einzige zugelassene Arzneimittel in der NMOSD, das wirklich an der Krankheitsursache bei erwachsenen Patienten, die den AQP4-Antikörper tragen, ab dem ersten Schub ansetzt. Die Zulassung beruht auf der größten placebokontrollierten RCT, die in der NMOSD durchgeführt wurde und die 230 Teilnehmer hatte. In dieser Studie mit dem Namen N-MOMentum wurde die Wirksamkeit und Sicherheit für NMOSD-Patienten überzeugend nachgewiesen. 87 Prozent der Probanden blieben auf der Monotherapie mit Inebilizumab ohne Schub, und für 83 Prozent der in der offenen Verlängerung behandelten Patienten ist dies auch jetzt nach vielen Jahren noch so. Sie erleiden keine neuen Schübe mehr. Neben der reinen Risikoreduktion, um die es in der NMOSD primär geht, konnte Inebilizumab außerdem belegen, dass sich das Risiko einer Verschlechterung des neurologischen Behinderungsgrades um 53 Prozent verringert, dass Schmerzen in den Beinen statistisch signifikant und klinisch relevant weniger auftreten und es im adjustierten indirekten Vergleich konsistente numerische Vorteile für Inebilizumab gegen Satralizumab gibt.

Das attraktive Dosierungsschema von zwei Infusionen im Jahr zu je 90 Minuten verändert den Therapiealltag der Patienten. Wir sprechen hier von 84 Prozent bzw. 92 Prozent weniger Gaben als bei Satralizumab und Eculizumab. Diese Daten stehen für höchste Aussagesicherheit im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit. Sie basieren auf der größten Anzahl an Patienten, und man folgte in der Studie einer besonderen Stringenz bei den Einschlusskriterien und dem Protokoll für die Validierung von Schüben.

Lassen Sie mich bitte abschließend die im Dossier vorgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in das eben Dargestellte einordnen: In der NMOSD sind neben Inebilizumab nur Satralizumab und Eculizumab zugelassen. Nur hier wurde sowohl die Sicherheit für Patienten als auch die Wirksamkeit mit wissenschaftlichen Standards einer RCT nachgewiesen. Mit der Verfügbarkeit dieser zugelassenen Produkte hat sich die Therapielandschaft maßgeblich verändert. Off-Label-Therapien können nicht mehr gleichermaßen als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden, seit es zugelassene Alternativen gibt. In der Klinik spiegelt sich dies bereits wider. Aus unserer Sicht sind nur die zugelassenen Arzneimittel Satralizumab oder Eculizumab

von der zVT umfasst. Durch die numerischen Vorteile gegenüber Satralizumab, die Vorteile gegenüber dem Placeboarm, insbesondere bei dem Endpunkt Schmerzen sowie dem attraktiven Dosierungsschema sehen wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Damit möchte ich mich für die Aufmerksamkeit bedanken, und nun freuen wir uns auf Ihre Fragen. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Herzig, für diese Einführung. Ich knüpfe an das an, was Sie am Schluss gesagt haben. Meine Frage an die Kliniker lautet: Wie sehen Sie den Stellenwert von Satralizumab im klinischen Alltag? Dann die spannende Frage, die gerade von Herrn Herzig adressiert wurde: Welchen Stellenwert haben die beiden zugelassenen Immuntherapien Eculizumab, Satralizumab in der klinischen Praxis gegenüber den Off-Label-Therapien? Sind Letztere – das hat Herr Herzig gerade ausgeführt – in der klinischen Praxis nicht mehr Mittel der Wahl, oder werden Sie immer noch eingesetzt? Mit dieser spannenden Frage müssen wir uns heute jenseits der rechtlichen Fragestellung, was ist, wenn es zugelassene Wirkstoffe mit potenziellen oder tatsächlichen Off-Label-Uses gibt, versorgungspraktisch beschäftigen. Wer kann mir von den Klinikern dazu auf die Sprünge helfen? – Ich sehe keinen. Das wäre schade.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ich kann gern dazu Stellung nehmen, aber Herr Aktas ist sicherlich berufener als ich, weil er mit dem NEMOS-Netzwerk noch dichter an den Erkrankten ist. Wenn Herr Professor Aktas das machen würde, wäre es sehr gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er hat sich gemeldet. – Ich sehe die Hände nicht alle, deshalb wäre ein X im Chat besser. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): Guten Morgen in die Runde. Ich habe das rein technisch mit dem X leider verpasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist kein Problem. Wir haben Sie gesehen.

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): Okay, das passt. – Ich darf mich in der Runde als jemand vorstellen, der von Beginn an gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen aus ganz Deutschland die Neuromyelitis optica Studiengruppe etabliert und jetzt weitergefahren hat. Konkret ist es so, dass wir uns im sogenannten NEMOS-Netzwerk Gedanken über die Therapielandschaft der letzten Jahre gemacht haben. Ich kann die Rückmeldung geben, dass wir bei der Patientengruppe – wir überblicken mittlerweile etwa 600, 700 Patientinnen und Patienten – gesehen haben, welchen Impuls die jeweiligen Forschungserkenntnisse und Studienergebnisse auf die Therapielandschaft haben. Wir haben beispielsweise gesehen, dass mit der Erkenntnis, dass die NMO von der MS zu trennen ist, der Einsatz der typischen MS-Medikamente rapide abnahm – das wurde 2017 publiziert – und wir dann einen Shift zu Azathioprin und Rituximab hatten, also Off-Label-Therapien.

Gleichzeitig sehen wir gerade aus dem laufenden Betrieb heraus – ich darf da einen Blick hinter die Kulissen gewähren – einen Shift zu den zugelassenen Therapien. Herr Professor Hecken, Sie hatten das mit Satralizumab angesprochen. Tatsächlich ist es so, dass neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit NMOSD heute größtenteils auf die On-Label-Therapien beraten werden – das ist unsere Erfahrung aus der Runde – und dass in dem Kontext auch die Praktikabilität und die konkrete Umsetzbarkeit im therapeutischen Alltag – Da spreche ich nicht nur für Düsseldorf, meinen Standort, sondern für die ganzen anderen Regionen in Deutschland, die eine Rolle spielen. Das reicht bis hin zu dem deutlich einfacheren Einsatz von On-Label-Therapien. Manche Standorte – ich weiß das von den Kollegen in Berlin – müssen für Rituximab Off-Label die Patienten sogar stationär aufnehmen, was rein praktisch mit dem Covid-Risiko einhergeht. Ich hatte heute früh wieder Patienten, die unfreiwillig Covid-positiv wurden, weil der Bettnachbar im Zweibettzimmer Covid hatte.

Ich glaube, solche praktischen Realitäten kennen viele unserer Kollegen. Das heißt, wenn wir eine On-Label ambulante Therapie haben, ist das von größtem Vorteil. Den Shift, den wir sehen, haben wir bei Satralizumab bereits wahrgenommen, auch beim Eculizumab sehen wir,

dass das Eingang in den Alltag findet. Auch bei dem Inebilizumab sehen wir einen zunehmenden Nutzen. Es gibt sowohl Kollegen, die aus den Praktikabilitätsgründen und der Vergleichbarkeit des Infusionsschemas bereits bestehende Rituximab-Behandlungen auf Inebilizumab shiften, aber auch, dass es bei den Neueinstellungen die ersten Einstellungen gibt, was nicht bedeutet, dass Rituximab jetzt nicht mehr genutzt würde. Das ist tatsächlich der Fall. Wir versuchen, wissenschaftlich zu erarbeiten, inwiefern sich der biologisch anzunehmende Vorteil der neuen Therapien überträgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Aktas. – Herr Mäurer, gibt es Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Im Prinzip schließe ich mich dem an. Das einzige ernst zu nehmende Off-Label-Präparat bei so einer schweren Erkrankung, bei der man nichts riskieren will, ist Rituximab. Aber Herr Aktas hat schon gesagt, dass wir zunehmend Probleme haben, das bei der Existenz von Off-Label-Therapien zu rechtfertigen. Von daher: Satralizumab, Eculizumab und Inebilizumab gehen im Moment absolut in den Kliniken. Das kann man unterstreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lempert von der AkdÄ. – Ich begrüße zugleich Herrn Professor Mühlbauer, den ich gerade gesehen habe. Dann können wir das für das Protokoll nachtragen. – Herr Professor Lempert, bitte.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ich glaube, das ist für die Neueinstellung der Patienten zutreffend. Ich selbst bin in diesem Bereich nicht aktiv, aber die Kollegen, die ich gefragt habe, sagen, dass die Mehrzahl der Patienten nach wie vor auf Rituximab und Azathioprin sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lempert. – Gibt es dazu Anmerkungen? – Frau Scheiderbauer von der PatV, bitte.

Frau Scheiderbauer: Guten Morgen. Ich habe eine Frage an NEMOS und die Kliniker. In den Stellungnahmen stand, dass die drei Substanzen Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab einen Paradigmenwechsel darstellen würden. Ich wollte fragen, wo der Paradigmenwechsel ist. Die Vorstellung des Therapiekonzeptes hat sich dadurch nicht geändert, sondern es ist so, dass immuntherapeutische Rezidivprophylaxe seit Jahren schon vorgesehen war.

Ich habe noch eine Frage an den pU. Wenn man sich die Daten anschaut – ich habe die Tabelle 1.7 im Modul 1 im Kopf –, sieht es so aus, als seien unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse unter Inebilizumab sogar seltener als unter Placebo aufgetreten. Meine Frage ist: Haben Sie im Studiendesign auch Schübe als Nebenwirkungen, als unerwünschte Ereignisse definiert gehabt; denn anders kann ich mir das nicht erklären. Ich frage mich, wie die Sicherheitsdaten aussehen, wenn man Schübe aus den unerwünschten Ereignissen herausrechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Scheiderbauer. – Zuerst die Kliniker, bitte, Paradigmenwechsel, dann zu der Tabelle Nebenwirkungen. Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): Tatsächlich ist es auf das Gesamtkonzept bezogen, dass wir versuchen, uns nicht von der MS abzugrenzen, sondern dafür zu werben, die Akuttherapie anders zu gestalten als bei einer MS. Bei den NMO-Schüben sprechen wir von einem neuroimmunologischen Notfall. Bei der MS habe ich häufig zwei, drei Tage Zeit, bis ich einen akuten Schub behandle; Stichwort: Wochenende. Dagegen gehört eine Betroffene, ein Betroffener mit einer NMOSD, die sich am Freitagabend vorstellt, wo ich auch den Antikörperstatus kenne, noch am Wochenende akut behandelt, wenn nicht sogar mit einer Plasmapherese. Wir werben dafür, dass an dieser Stelle die Sensibilität erhöht ist, auch dass auf diese seltene, aber in der Differenzialtherapie anders zu handhabende Erkrankung bei der Prävention geachtet wird. Der erste Schritt war, dass wir von den üblichen MS-Therapien weggehen, hin zu den eher B-Zell-orientierten Therapien. Das Zweite ist, dass wir gerade bei der Akuteinstellung unserer Patienten nach einer überstandenen ersten Attacke dafür

werben, dass rasch mit einer Therapie gestartet wird, weil sonst der nächste Schub und eine dauerhafte Erblindung oder eine Rollstuhlpflichtigkeit drohen. Dieser Aspekt war es, den wir als Paradigmenwechsel erachtet haben.

Was die Therapieansätze angeht, muss man sagen, dass alle drei Ansätze in dieser spezifischen Ausrichtung bei der MS nicht etabliert sind, weder Komplement-Blockade noch IL-6-Blockade. Bei der B-Zell-Blockade oder Depletion muss man sagen, geht das Inebilizumab mechanistisch weiter als das Rituximab. Wir haben Daten aus den Studien. Da spreche ich auch als Studienarzt. Ich habe an der Zulassungsstudie teilgenommen. Wir haben drei Patientinnen eingeschlossen, deutschlandweit die meisten, weshalb wir schon seit sieben Jahren mit dem MEDI-551 oder Inebilizumab Erfahrung haben. Wir wissen, dass Patientinnen und Patienten, die vorher auf Rituximab nicht angesprochen haben, auf Inebilizumab ansprechen. In der Studie gibt es dazu einzelne Patienten. Das ist für uns wissenschaftlich interessant, aber wir sehen das auch als Nutzen für den Patienten, was man im Register einmal prospektiv untersuchen müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Aktas. – Herr Professor Lempert, ich sehe bei Ihnen noch die Hand. Ist das die alte oder eine neue?

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Ich habe sie weggenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Der zweite Fragenteil ging an den pU, unerwünschte Ereignisse, sind Schübe drin oder nicht? Danach Frau Engelhardt mit einer Frage.

Herr Dr. Potthoff (Horizon Therapeutics): Ich kann darauf antworten, dass wir die Unterschiede festgestellt haben. Man muss darauf hinweisen, dass die Patienten in der Placebogruppe keine aktive Substanz bekommen haben. Sie haben dann andere Begleitmedikation erhalten. Daher gehen wir davon aus, dass da vielleicht mehr Nebenwirkungen hervorgerufen werden, aber grundsätzlich zeigt das, dass Inebilizumab ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil hat. Dass Schübe aufgenommen wurden, ist mir nicht bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Engelhardt, bitte.

Frau Dr. Engelhardt: Guten Morgen! Meine Fragen beziehen sich auf die zVT. Sollen wir erst diesen Komplex abschließen und dann noch einmal zurückgehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, machen Sie ruhig.

Frau Dr. Engelhardt: Herr Professor Lempert hat ausgeführt, dass auch Azathioprin noch einen Stellenwert in der Behandlung hat. Wir würden gern die anderen Kliniker fragen, ob sie das ähnlich sehen. – Dann habe ich noch eine zweite Frage. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten?

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Es wäre mir bei der Erhältlichkeit anderer Medikamente, ehrlich gesagt, bei einer NMOSD-antikörperpositiv viel zu risikoreich, mit Azathioprin einzusteigen. Das würde keiner mehr tun. Natürlich sind im Moment viele Patienten auf Rituximab, was zeigt, dass – –

(Es ist ein anderes Gespräch zu hören.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es müsste sich bitte jeder außer Herrn Professor Mäurer stummschalten. Bitte, Herr Mäurer, wir versuchen es noch einmal.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ich würde noch zu Ende ausführen: Dass so viele Patienten auf Rituximab sind, zeigt, dass wir einen extrem hohen Bedarf an potenten Medikamenten hatten, die B-Zell-Depletion machen.

(Es ist erneut ein anderes Gespräch zu hören.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ermisch! – Jetzt versuchen wir es zum dritten Mal, Herr Professor Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ich glaube, ich hatte die wichtigsten Dinge gesagt. Die Tatsache, dass wir so viele Patienten auf Rituximab haben, zeigt, dass wir einen Bedarf an hochwirksamen Medikamenten in dem Feld haben. Von daher klinisch gesagt: Vergessen Sie Azathioprin bei der NMOSD.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Morgen und Verzeihung für mein Zuspätkommen. Das war in meinem Kalender falsch eingetragen. – Das wäre gleich im Anschluss die richtige Frage an die Runde. Wir, die AkdÄ, haben begründet, dass wir aus formalen Gründen den Zusatznutzen nicht als belegt sehen, weil kein Vergleich mit der zVT vorgelegt wurde. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie kann man wörtlich zitieren, „sollen bevorzugt Rituximab oder Eculizumab eingesetzt werden“. Was ich jetzt von den Klinikern höre, ist offensichtlich, dass sie diese Leitlinie im klinischen Alltag nicht befolgen. Die nächste Frage wäre: Warum ist die Leitlinie, die meiner Ansicht nach ganz aktuell ist, nämlich von 2021, nicht entsprechend angepasst? Das ist immerhin die Leitlinie ihrer Fachgesellschaft. Also sehe ich eigentlich Rituximab und Eculizumab, Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil durchaus als Standardtherapie für eine Neueinstellung.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Darf ich dazu kurz kommentieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Professor Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): In der Leitlinie vom 21. Mai 2021, die jetzt eine Überarbeitung erfahren hat und demnächst in der Neufassung erscheinen und in der das, was Sie anmahnen, stehen wird, steht lediglich: Therapiebeginn so rasch wie möglich, Rituximab oder Eculizumab. Satralizumab war zu dem Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Das wird auf jeden Fall hineinkommen, Inebilizumab ebenso. Azathioprin und MMF IVIg steht nur noch bei Kindern als Indikation, was man per se auch hinterfragen kann. Aber für die Erwachsenen-neurologie, die ich repräsentiere, stehen die beiden zu dem Zeitpunkt wirksamsten Medikamente vorn. Im Endeffekt wird die Leitlinie so verändert, wie sie es jetzt antizipieren.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Entschuldigung, wenn ich direkt darauf antworte. Bei Kontraindikation gegen Rituximab und Eculizumab kommen Azathioprin und MMF zur Anwendung. Das steht in der Leitlinie.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ich habe jetzt den Algorithmus offen, da stehen Rituximab und Eculizumab. Aber ich denke, das ist in dem Fall nicht so entscheidend. Ich meine, Sie sehen an den Leitlinien, dass der Switch, den Herr Aktas beschrieben hat, dahin geht, dass wir versuchen, so rasch wie möglich das Wirksamste einzusetzen, das wir haben. Deshalb würde ich persönlich nicht die Vergleichstherapie bei IVIg, MMF oder Azathioprin sehen; bei Rituximab bedingt. Das hatte ich gesagt, aber wir wollen doch evidenzbasierte Medizin machen. Von daher bekomme ich mit den Kassen Probleme, wenn ich Rituximab verordnet. Ich kann Ihnen die Briefe zeigen – ich habe einen ganzen Stapel davon –, in denen mir gesagt wird, das geht nicht. Verordnen Sie In-Label-Therapien und nicht Off-Label.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Aktas und danach Herrn Lempert.

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): Vielen Dank, Herr Professor Mühlbauer, für Ihre Rückmeldung. Es ist tatsächlich so, dass Satralizumab für Kinder und Jugendliche ab zwölf Jahren zugelassen ist. Dementsprechend wird in der neuen Leitlinie, die gerade in statu nascendi ist – Ich möchte sagen, das stellt ein wenig die Dynamik unseres Faches dar, dass wir mit Erkenntnis des Pathophysiologischen neue spezifische Therapien entwickelt bekommen. Wir selbst haben zum Beispiel mit der Vorläufersubstanz von Satralizumab, dem Tocilizumab, viel

gearbeitet, das auch für Kinder und Jugendliche mit rheumatoider Arthritis zugelassen ist. Satralizumab hat auch eine Zulassung ab dem zwölften Lebensjahr bekommen. Das heißt, auch diese Nische für Azathioprin für Kinder und Jugendliche ist jetzt aufgebraucht.

Zum Azathioprin darf ich noch erwähnen, dass das meiner klinischen Erfahrung nach vor allem dann hilft, wenn es in den ersten eineinhalb Jahre parallel mit Steroiden gegeben wird. Die Erfahrung haben wir aus der Myasthenie. Das ist ein eigener Bereich. Diese Kombination, über eineinhalb, zwei Jahre oral 20 Milligramm Steroide pro Tag zu nehmen, hat noch einmal andere Langzeiteffekte, abgesehen vom langzeitonkologischen Risiko beim Azathioprin, was das sekundäre Malignomrisiko angeht.

Eculizumab – das möchte ich auch erwähnen – wird eingesetzt. Dem will ich wirklich entgegenzutreten. Es ist eines der Präparate, das am stärksten und am schnellsten wirkt. Wenn wir einen Patienten haben, den wir nach einer akuten Attacke gerade mit Ach und Krach stabilisiert bekommen haben, setzen wir nicht vom Schweregrad, von der Akuität des klinischen Geschehens Eculizumab mit Regelmäßigkeit ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Aktas. – Herr Professor Lempert, dann Herr Potthoff für den pU, danach Frau Engelhardt und anschließend Frau Scheiderbauer von der PatV.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Wenn man sich freut, dass es so etwas wie einen Paradigmenwechsel gibt und pathophysiologische Konzepte dafür anführt, ist das sicher nicht hinreichend für die evidenzbasierte Medizin. Wir brauchen klinische Head-to-Head-Studien, die diese Überlegenheit zeigen. Deshalb glaube ich nicht, dass es in diesen eineinhalb Jahren eine Revolution gegeben hat, die die damals festgelegte zVT komplett entwertet. Der Versuch, Inebilizumab mit einer der neueren Substanzen Satralizumab zu vergleichen, wurde vom pU mit einem indirekten Vergleich gemacht. Da ist kein signifikanter Vorteil in der Wirkung oder in den unerwünschten Ereignissen festgestellt worden. Ich glaube, da liegt noch eine ganze Menge Arbeit vor uns, bevor wir von einem solchen Paradigmenwechsel sprechen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lempert. – Jetzt Herr Potthoff vom pU, danach Frau Engelhardt und Frau Scheiderbauer.

Herr Dr. Potthoff (Horizon Therapeutics): Das muss sich um ein altes X handeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Engelhardt. Sie hatten noch eine Frage an den pU.

Frau Dr. Engelhardt: Ja. Bei meiner Frage geht es um Eculizumab. Herr Aktas hat sich dazu schon etwas geäußert, und zwar, wie Sie den Stellenwert zwischen den anderen Therapien, vor allem gegenüber dem Satralizumab und Inebilizumab sehen. Was ich bei der Frage im Hinterkopf habe, ist zwar von der Firma Alexion, aber die Netzwerkmetaanalyse, die es gibt, an der auch Herr Paul aus der Charité beteiligt war, und die vonseiten der DGM mit uns diskutiert wurde. In der sieht man einen sehr deutlichen Vorteil von Eculizumab gegenüber den beiden anderen genannten Wirkstoffen mit einer Hazard Ratio bei den Schüben von 0,1, oberes KI ungefähr 0,6. Wenn Sie uns unterstützen würden zu einer Einordnung dieser Studie oder Eculizumab allgemein im Stellenwert gegenüber den anderen beiden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Herrn Aktas, danach Herr Schwenke, bitte.

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): Ich darf Ihnen aus dem Alltag heraus berichten. Was diesen Vergleich und die Ansätze angeht, die wir versuchen, haben wir bislang keinerlei Vergleichs-Head-to-Head-Studien, weshalb wir uns als Register bemühen, einen prospektiven Vergleich dieser Substanz anzugehen, um das darzustellen. Wie gesagt, das ist etwas, was bislang nicht existiert, und das gehört jetzt gemacht, auch im Vergleich zu Off-Label-Therapien. Es ist nicht so, dass wir bei uns in der Szene oder im Spezialistenkreis, Expertenkreis die Devise ausgeben, jeden Patienten zu switchen, zu ändern, sondern bei Betroffenen, die entsprechend stabil

sind, bei denen die Verträglichkeit und die anderen Aspekte da sind, eine defensive Haltung predigen.

Der andere Punkt mit dem Vergleich der Wirksamkeit: Man muss sagen – und das ist vielleicht auch etwas Neues gegenüber der MS: Als ich mit der MS gestartet bin – das war 1996 –, war ich froh, dass ich mit den Substanzen gegenüber Placebo eine dreißigprozentige Schubratenreduktion hatte. Keine der neuen NMOSD-Substanzen, die zugelassen sind, hat eine Schubratenreduktion unter 70 oder 80 Prozent, je nachdem, wie man es rechnet. Es gibt, weil es pathophysiologisch anders orientiert ist, ein viel klareres biologisches immunologisches Verständnis, ein besseres gezielteres Ausscheiden der krankheitspathophysiologischen Aspekte, was wir bei der MS jetzt erst mit Ach und Krach erreichen, diese Bereiche der Schubratenreduktion. Da gibt es die Frage zwischen hoch- bis höchstwirksam, so möchte ich es einmal sagen, also zwischen 75, 80, 85, 90 Prozent. Manche dieser Wirksamkeitsdaten sind so schön, um gemalt zu sein, 95 Prozent beim Eculizumab. Das ist die Erfahrung.

Die andere Erfahrung ist die Integration in den Alltag. Da kann ich aus eigener Erfahrung sagen, dass das zweiwöchentliche Infusionsschema eine Herausforderung darstellt. Je nachdem, wo der Patient wohnt – danach schaue ich –, ist das nicht einfach zu implementieren. Die niedergelassenen Kollegen außerhalb von großen Zentren scheuen sich davor, das Präparat einzusetzen. Wenn wir nicht bei dem Zwei-Wochen-Schema bleiben, sondern das auf vielleicht vier Wochen ausweiten, drohen schwere Schübe. Man muss wirklich bei diesen zwei bis drei Wochen bleiben. Das ist in Deutschland, was die geografischen Verhältnisse angeht, meist gut machbar. Ich weiß von Kollegen in den USA, wenn ein Patient in den Rocky Mountains ist und eine Infusion braucht – die achten wirklich darauf, wie sie das umsetzen können. Daher die Vorteile, die andere Therapieschemata bieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Aktas. – Jetzt Herr Dr. Schwenke, dann Frau Scheiderbauer und Herr Dr. Carl. Bitte schön, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Horizon Therapeutics): Ich wollte einige Punkte anführen. Es gab die Frage zur PREVENT-Studie und der Schubrate für Eculizumab. Hier ist zu beachten, dass die Schubrate anders erhoben wurde als in den Studien für Satralizumab und Inebilizumab. Das heißt, nicht per se schon vorher geplant in einer standardisierten Form mit einem Komitee, sondern das kam erst im Laufe der Studie hinzu. Da gab es nur die investigator-bewertete Schubrate. Deshalb ist das nicht eins zu eins vergleichbar. Das ist eine andere Erhebung. Von daher sind die Daten auch nicht indirekt miteinander vergleichbar, was wir für den indirekten Vergleich geprüft haben. Das heißt, können wir einen indirekten Vergleich machen? Die vergleichbarste Studie war die SAKuraStar für Satralizumab.

Wichtig ist dabei auch: kein Vergleich gegen Rituximab; denn es gibt keine brauchbare Evidenz für Rituximab in dieser Indikation. Wenn man sich anschaut, was da an Evidenz vorliegt, entspricht das nicht RCTs. Das sind Erfahrungen mit Rituximab. Auch von daher ist die Frage: Was kann als zVT dienen? Wenn es zugelassene Präparate gibt wie in diesem Fall mit Eculizumab und Satralizumab, für die RCT-Evidenz vorliegt, ist es sinnvoll, die bei der zVT zu berücksichtigen. – Das waren meine Punkte, die ich ansprechen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel hat eine direkte Nachfrage zu Herrn Schwenke. Danach machen wir mit Frau Scheiderbauer und Herrn Dr. Carl weiter. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Herzlichen Dank. – Frau Dr. Engelhardt hat die Metaanalyse angesprochen, die den Vorteil von Eculizumab gegenüber Satralizumab und Inebilizumab gezeigt hat. Noch einmal die Nachfrage an Sie, Herr Dr. Schwenke: Die Studie mit Eculizumab gegenüber Placebo, die es gibt, haben Sie nicht in die Metaanalyse einbezogen – Satralizumab haben Sie einbezogen –, weil die Patienten, die eingeschlossen waren, nicht vergleichbar sind. Habe ich

das richtig verstanden? Wenn Sie nur Satralizumab einschließen und es gibt noch einen weiteren, nämlich Eculizumab – warum haben Sie die nicht zusätzlich eingeschlossen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Horizon Therapeutics): Was wir uns angeschaut haben, ist nicht nur die Definition der Studienpopulation, sondern insbesondere – und das war der große Kritikpunkt der PREVENT-Studie – die Definition und Operationalisierung des Endpunktes Schubrate. Wie wird ein Schub definiert? Das ist in der PREVENT-Studie völlig anders als in der N-MOMentum und der SAKuraStar. Es wurde anders bewertet, und dementsprechend ist das nicht vergleichbar. Das einzige, was wir an vergleichbaren Daten gefunden haben, ist die SAKuraStar für Satralizumab. Da ist die Population vergleichbar, Patientencharakteristika, Studiendesign usw., aber auch die Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum Schub bzw. der Schub an sich, wie er definiert ist. Das ist zwischen den beiden Studien vergleichbar. Deshalb ist der indirekte Vergleich nur gegen die SAKuraStar für Satralizumab gelaufen und nicht gegenüber der PREVENT-Studie. Dieser wichtige Endpunkt ist der zentrale Endpunkt, den wir uns hier anschauen. Natürlich sind Safety und Lebensqualität sehr wichtig, alles klar. Aber es geht um die Vermeidung der Schubrate. Wenn diese anders operationalisiert ist, kann man das nicht nebeneinander stellen. – Das ist der Punkt, den wir hier haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Frau Bickel, Frau Engelhardt ist das hinreichend beantwortet, oder gibt es Nachfragen?

Frau Bickel: Habe ich das richtig verstanden, dass Sie diese Netzwerkmetaanalyse, die existiert, als nicht geeignet ansehen? Sonst hätten Sie das Eculizumab in Ihre Metaanalyse einbeziehen müssen.

Herr Dr. Schwenke (Horizon Therapeutics): Ganz genau. Wir haben nicht die Netzwerkmetaanalyse genommen, auch wissend, dass Netzwerkmetaanalysen weder beim IQWiG noch beim G-BA üblicherweise gern gesehen sind. Wir haben uns hier den Bucher-Vergleich angeschaut, hätten einen Bucher-Vergleich auch gegen die PREVENT-Studie, also gegen Eculizumab, gemacht, wenn das gegangen wäre. Wir haben aber in vergleichbaren Studien für alle Endpunkte, die wir bewerten konnten, numerische Vorteile gegenüber Satralizumab gesehen plus – was schon angesprochen wurde – die zweijährliche Gabe statt der zweiwöchentlichen Gabe, was ein extremer Vorteil für die Patienten ist. Ich kann mir das als medizinischer Laie nur vorstellen, aber ich kann es nicht einschätzen. Es scheint ein großer Vorteil zu sein, insbesondere auf der einen Seite die Vergleichbarkeit der Studien, auf der anderen Seite der numerische Vorteil gegenüber Satralizumab und dann die Vorteile der Applikation gegenüber Eculizumab. Das waren für uns die großen Bausteine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt habe ich Frau Scheiderbauer, PatV, und danach Herrn Dr. Carl, KBV.

Frau Scheiderbauer: Ich wollte noch einmal auf den Paradigmenwechsel zurückkommen, den Herr Aktas erklärt hat. Wenn ich ihn richtig verstanden habe, ist der Paradigmenwechsel, dass man die NMOSD von der MS abgrenzen kann, dass man den Wirkmechanismus verstanden hat und dass man Substanzen entwickelt, die sich darauf einstellen, aber nicht, dass man sie jetzt hat und dadurch eine Änderung im Konzept gemacht wurde. Beim Rituximab und den anderen Substanzen hat man das vorher schon verfolgt. Aber das ist nicht meine Frage.

Ursprünglich hätte ich den pU fragen wollen, wie man eine placebokontrollierte Studie ethisch rechtfertigt, aber ich habe gesehen, dass Sie eine Publikation dazu haben. Deshalb muss ich diese Frage nicht mehr stellen. Es geht mir aber darum, was sich jetzt ändert. Wir haben mit MS, weil Herr Aktas diesen Vergleich gezogen hat, eine über 20-jährige Geschichte von unbefriedigenden klinischen Studienergebnissen, weil im Therapievergleich immer nur die Zulassungsstudien, Post-hoc-Studie und Registerdaten gebracht werden. Jetzt hätte man im Grunde eine Chance, das zu ändern. Das NEMOS-Register sammelt Patienten, und wenn ich es richtig verstanden habe – jetzt komme ich zu der Frage – weltweit. Sie haben gesagt, dass

Sie viele Vergleiche machen wollen. Aber kann man das nicht als Grundlage für eine Therapieoptimierungsstudie nehmen, statt immer nur Registerdaten aufzuführen, also prospektive Randomisierung? Es gibt Studiendesigns für Erkrankungen mit kleineren Patientenzahlen, und es gibt in anderen Fachdisziplinen durchaus große internationale Studiennetzwerke. Meine Frage ist: Planen Sie so etwas? An den pU oder vielleicht die anderen Industrieunternehmen in dem virtuellen Raum: Würden Sie sich an so etwas beteiligen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Aktas, Sie wurden direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): Vielen Dank für den Hinweis. Es ist so, dass wir uns redlich darum bemühen. Es gibt einen Antrag an die Deutsche Forschungsgemeinschaft, den wir vor zwei Jahren gestellt haben, und zwar mit den Präparaten, die damals zur Verfügung standen, also Rituximab, Azathioprin und Eculizumab, der genau das zum Ziel hatte. Wir haben tolle Ratings bekommen, wurden aber nicht gefördert. Wir geben nicht auf und machen weiter; denn es gibt noch andere Möglichkeiten, Förderung zu erhalten. Wir sind in unserem Netzwerk emsig dabei, so etwas aufzugleisen. Uns schwebt so etwas vor, dass wir nach dem Vorbild anderer Fachdisziplinen – – Ich weiß das beispielsweise aus der Onkologie, dass das sehr elegant im Alltag implementiert wird, das entsprechend aufzusetzen. Das ist unser stetiges Bemühen unserer Daseinsberechtigung, die wir sehen. Wir sind auf dem Weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bögl für den pU.

Herr Dr. Bögl (Horizon Therapeutics): Ich wollte den Ausführungen von Herrn Professor Aktas noch hinzufügen, es existiert ein von Horizon unterstütztes Indikationsregister in den USA. Aktuell sind 77 Patienten mit allen verfügbaren Therapien eingeschlossen, aktuell fünf Patienten mit Inebilizumab. Es ist so gesehen zu früh, Aussagen zu treffen, aber es gibt diese Bestrebungen, Daten zu sammeln und in Zukunft vergleichbare Daten vorzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu sehe ich keine Wortmeldungen mehr. Dann habe ich Herrn Dr. Carl von der KBV, danach Frau Bickel von der KBV.

Herr Dr. Carl: Meine Frage an die klinischen Experten: Gibt es Erfahrungen im Vergleich zu den bisherigen In-Label zugelassenen Substanzen bei dieser neuen Substanz mit der praktischen Anwendbarkeit, beispielsweise Infusionsreaktionen oder Ähnliches, applikationsweise?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Mäurer, Sie haben sich bewegt. Wer sich zuerst bewegt, ist dran, wenn sich keiner meldet.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ein ganz wesentlicher Punkt, den Herr Aktas schon erwähnte, ist, Eculizumab macht es mit den zweiwöchentlichen Gaben wirklich nicht einfach. Von daher sind Medikamente wie Satralizumab mit den monatlichen Spritzen und die Inebilizumab-Gabe mit den sechsmonatlichen Gaben attraktiver, halbjährlich ist für Patienten sehr attraktiv. Was wir bisher in der Praxis gesehen haben, ist vollkommen problemlos, wie alle B-Zell-Therapien bei uns sehr unproblematisch laufen. Wenn es sich im Infusionsteam einmal eingespielt hat, läuft es mit Inebilizumab genauso. Auch mit den Satralizumab-Gaben mit den subkutanen Injektionen sind wir erfahren. Wir machen mittlerweile viele subkutane Schulungen. Auch das klappt ziemlich reibungslos. Das einzige, wo ich sagen würde, das ist schwierig, ist die zweiwöchentliche Komplement-Inhibitoren-Gabe. Das nervt bei den chronisch kranken Patienten manchmal ganz schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Carl, ist die Frage beantwortet? – Okay. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Mich treibt nach wie vor die zVT um, nochmal der Stellenwert Azathioprin/MMF. Sie sagten, laut Leitlinie wären die dann gegeben, wenn es Kontraindikationen gegenüber Rituximab und Eculizumab gibt. Könnten Sie mir sagen, wie häufig das vorkommt, wie häufig die Kontraindikationen bestehen? Die Frage ist: Wir haben eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, in der auch Azathioprin und MMF einen Stellenwert haben. Jetzt die

Frage: Wie häufig kommen die Kontraindikationen gegenüber diesen anderen Präparaten vor? Ist es sachgerecht, diese Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den Bestandteilen, die wir dort beschrieben haben, aufrecht zu erhalten? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Bickel. – Herr Aktas, bitte.

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): Aus meiner Sicht ist das von der Realität überholt. Es ist so, dass wir nur noch relativ selten Kontraindikationen haben. Ich versuche gerade, nachzudenken, wann ich in den letzten eins, zwei Jahren eine Kontraindikation hatte, wenn ich jemanden neu auf Azathioprin eingestellt habe. Das war nicht der Fall. Das ist etwas, was wirklich eine Rarität darstellt und den Freiheitsgrad ermöglichen soll. Aber im Alltag hat Azathioprin dieselbe Bedeutung wie bei der MS. Dort ist es auch zugelassen, wird aber auch nicht mehr eingesetzt. Ich sehe keine unmittelbare Lücke, wo wir in einer gewissen Regelmäßigkeit nicht auch eine der drei anderen In-Label-Therapien einsetzen können.

Frau Bickel: Und MMF, was ist da?

Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS): MMF – das ist tatsächlich interessant. Es gibt einzelne Standorte bei uns im Netzwerk, die mit einer gewissen Hingabe MMF einsetzen. Es gibt Standorte oder einzelne Köpfe, die gern Azathioprin – Schuster bleib bei deinen Leisten – und weniger selten das andere vergleichsweise unspezifische Immunsuppressivum einsetzen. Ich beispielsweise gehöre zur Azathioprin-Riege. Ich kenne Kollegen, die eher zur MMF-Riege gehören. Dort haben wir in Kombination mit Steroiden in der Vergangenheit gute Erfahrungen gemacht, aber nicht hohe Wirksamkeit, nicht höchste Wirksamkeit. Das würde ich ähnlich einschätzen wie das Azathioprin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mäurer, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Dem würde ich mich anschließen. Wir haben über die Jahre kapiert, dass das eine antikörpervermittelte Erkrankung ist. Von daher finde ich eine T-Zell-Therapie, was MMF und Azathioprin sind, rein intellektuell nicht so ganz zielführend. Herr Schwenke hat es gesagt, wir sind dann auf Rituximab gegangen. Dafür gibt es aber keine Studien, nur Einzelfallberichte oder kleinere Kohorten. Jetzt haben wir zumindest einige Studien, die uns nahelegen, dass wir mit anderen Präparaten, mit anderen Ansätzen etwas erreichen können. Wenn Sie es selbst hätten, Frau Bickel, würden Sie wahrscheinlich auch von mir verlangen, dass ich etwas mache, was geprüft ist und funktioniert und intellektuell – sagen wir einmal – Sinn macht. Deshalb würde ich jetzt nicht unbedingt auf MMF kommen. Das waren alles hilflose Versuche, als die Erkrankung noch in der wissenschaftlichen Diskussion war. Aber jetzt sind wir wesentlich weiter, und ich möchte mich Herrn Aktas anschließen, die Realität hat das Ganze überholt, auch wenn es noch nicht in den Leitlinien steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mäurer. – Frau Bickel, sind Sie zufrieden, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Bickel: Ich habe jetzt wahrgenommen, dass MMF und Azathioprin Einzelfälle sind. Vielleicht können Sie das noch einmal bestätigen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Ja, das können wir bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe keinen mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen und die wichtigen Punkte zu beleuchten, sofern das gewünscht ist. Machen Sie das wieder, Herr Herzig? – Jawohl. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Herzig (Horizon Therapeutics): Ich mache das gerne, vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Liebe Teilnehmer! Ich möchte mich im Namen von Horizon Therapeutics herzlich für die offene und faire Diskussion und die Möglichkeit der Anhörung heute bedanken. Die rege Teilnahme und die vielen Fragen zeigen uns, dass wir in einem wichtigen Therapiegebiet tätig sind. Die Kliniker betonen die Notwendigkeit von Evidenz bei klinischen

Studien. Wir hoffen, dass wir die Fragen, die wir beantworten durften, zufriedenstellend beantworten konnten. Ich würde gern noch einmal auf folgende Punkte hinweisen:

Inebilizumab ist der erste und einzige spezifische B-Zell-depletierende Antikörper, der am Krankheitsursprung der NMOSD ansetzt. Herr Professor Mäurer betonte, dass es sich bei der NMOSD um eine antikörpervermittelte Krankheit handelt. Die N-MOMentum-Studie ist die größte placebokontrollierte RCT zu dieser Erkrankung und als die aussagekräftigste RCT bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit in der Behandlung der NMOSD einzustufen. Anhand der Studie konnte deutlich gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Inebilizumab die Frequenz der NMOSD-bedingten Schübe um 81 Prozent verringert werden konnte und die Verschlechterung des Behinderungsgrades um 53 Prozent vermindert wurde.

Sehr bedeutend ist außerdem die signifikante und klinisch relevante Linderung neuropathischer Schmerzen in den Beinen. Der patientenrelevante Vorteil des Behandlungsschemas wurde, denke ich, heute mehrmals angesprochen und betont. Die halbjährliche intravenöse Gabe in nur 90 Minuten ergibt durchaus Sinn und erhöht die Lebensqualität der Patienten enorm. Im Zuge der Sicherheitsaspekte lässt sich festhalten, dass nur die in der NMOSD zugelassenen Arzneimittel Satralizumab oder Eculizumab von der zVT umfasst werden. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und wünsche Ihnen einen schönen Tag und eine spannende und erfolgreiche Woche. Besten Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Herzig. Herzlichen Dank an die Kliniker, die beiden Vertreter der AkdÄ und die beiden klinischen Experten aus der Versorgungspraxis für das Beantworten der Fragen. Danke an die Fragesteller. Wir werden das zu gewichten haben, was hier besprochen wurde. Der Tag wird insoweit spannend, als dass wir noch etwa zehn, elf Anhörungen haben. Wir haben also noch etwas zu tun. Herzlichen Dank. Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 10:55 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-430 Inebilizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Inebilizumab [Neuromyelitis-optica-Spektrum-Störungen (NMOSD)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Satralizumab (Beschluss nach § 35a SGB V vom 06.01.2022)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Inebilizumab	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Uplizna ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind.“
Eculizumab L04AA25 Soliris®	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen.
Satralizumab L04AC19 Enspryng	Enspryng wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-430 (Inebilizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 21. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen.....	28
Anhang.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Anti-B	Anti-B cell monoclonal antibodies
AQP4-IgG	Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G
ARR	Annualized relapse rate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprine
C5	Anti-complement protein C5 monoclonal antibody
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EDSS	Expanded disability status scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IL-6	Anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Ivlg	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMF	Mycophenolate mofetil
MS	Multiple Sklerose
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.12.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 163 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Xue T et al., 2020 [5].

Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials

Zielsetzung

[...] to investigate the significance of monoclonal antibodies for NMOSD and to explore the potential factors that might influence the efficacy and safety of monoclonal antibodies.

Methodik

Population:

- NMOSD patients

Intervention:

- Monoclonal antibodies (Rituximab, Eculizumab, Inebilizumab, Satralizumab, Tocilizumab)

Komparator:

- Placebo
- 3 studies (Nikoo et al., Zhang et al., and Yamamura et al.) used azathioprine in „placebo“ group

Endpunkte:

- Efficacy outcome
 - relapse risk
 - annualized relapse rate (ARR)
 - expanded disability status scale (EDSS) score change
- Safety outcome
 - adverse events
 - serious adverse events
 - (Serious adverse events were included in the adverse events. These were different from adverse events in that serious adverse events could interrupt the patient's daily activities and may lead to systemic medication or other treatment. Serious adverse events were able to incapacitate patients.)
 - mortality

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant studies screened from MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and clinicaltrials.gov
- Search up to April 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- [...] unified standard of the Cochrane Collaboration to evaluate the risk of bias of RCTs

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs
 - Tahara et al. (22), Nikoo et al. (23), Cree et al. (24), Trabousee et al. (25), Zhang et al. (26), Yamamura et al. (27), Pittock et al. (29)

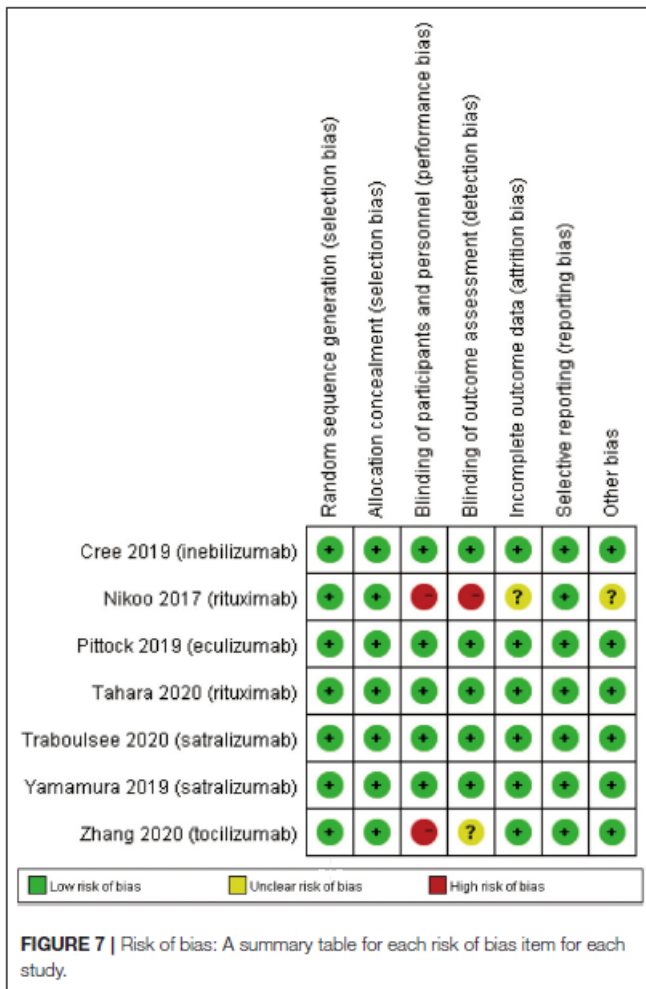
Charakteristika der Population:

- 775 patients
 - 485 in monoclonal antibody group: mean age 41.02, 11.34% male, and 88.66% female, 83.01% AQP4 seropositive and 16.99% AQP4 seronegative;
 - 290 in placebo group: mean age 41.29, 9.31% male, and 90.69% female, 81.38% AQP4 seropositive and 18.62% AQP4 seronegative
- Only patients in the Pittock et al. (29) were all AQP4 seropositive. (treatment: eculizumab)

TABLE 1 | Characteristics of the included studies.

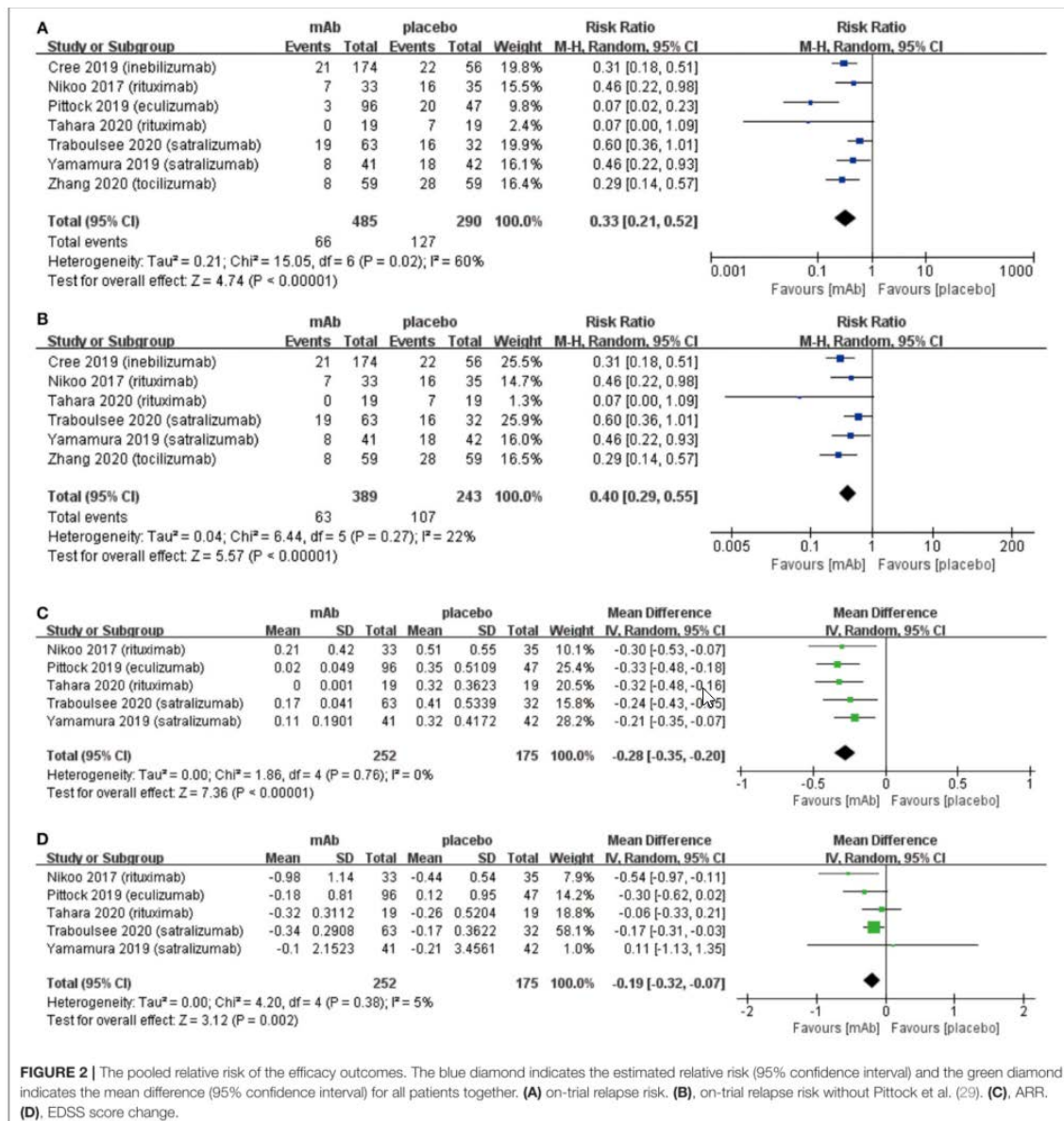
Study	Monoclonal antibody	Mechanism	Publications	Phase	Regions	Treatment group, (No. of participants)		Male (%)		Mean age \pm SD (year)		AQP4 seropositive (%)		Add-on drugs
						mAb	Placebo	mAb	Placebo	mAb	Placebo	mAb	Placebo	
Nikoo et al. (23) (NCT03002038)	Rituximab	CD20 B cell depletion	Journal of neurology	III	1 center in Iran	33	35(AZA)	12.1	20	35.33 \pm 8.98	32.35 \pm 9.56	39.4	57.1	Azathioprine (AZA) and prednisolone in placebo group.
Pittock et al. (29) (NCT01892345)	Eculizumab	C5 complement inhibitor	New England journal of medicine	III	70 centers in 18 countries	96	47	8	11	35.8 \pm 14.03	38.5 \pm 14.98	100	100	Immunosuppressive drugs in both group.
Cree et al. (24) (NCT02200770)	Inebilizumab	CD19 B cell depletion	Lancet	II / III	99 centers in 25 countries	174	56	9	11	43.0 \pm 11.6	42.6 \pm 13.9	93	93	Prednisone in both group.
Yamamura et al. (27) (NCT02028884)	Satralizumab	Interleukin-6 receptor blocker	New England journal of medicine	III	34 centers in 11 countries	41	42	10	5	40.8 \pm 16.1	43.4 \pm 12.0	66	67	AZA, mycophenolate mofetil, glucocorticoids in both group.
Tahara et al. (22) (UMIN00013453)	Rituximab	CD20 B cell depletion	Lancet neurology	II	8 centers in Japan	19	19	11	0	53	47	74	68	Oral glucocorticoids in both group.
Trabousee et al. (25) (NCT02073279)	Satralizumab	Interleukin-6 receptor blocker	Lancet neurology	III	44 centers in 13 countries	63	32	27	3	36.4 \pm 10.7	39.3 \pm 13.3	65	72	None.
Zhang et al. (26) (NCT03350633)	Tocilizumab	Interleukin-6 receptor blocker	Lancet neurology	II	6 centers in China	59	59(AZA)	7	10	48.1 \pm 13.4	45.3 \pm 14.5	85	90	Azathioprine (AZA) in placebo group.

Qualität der Studien:



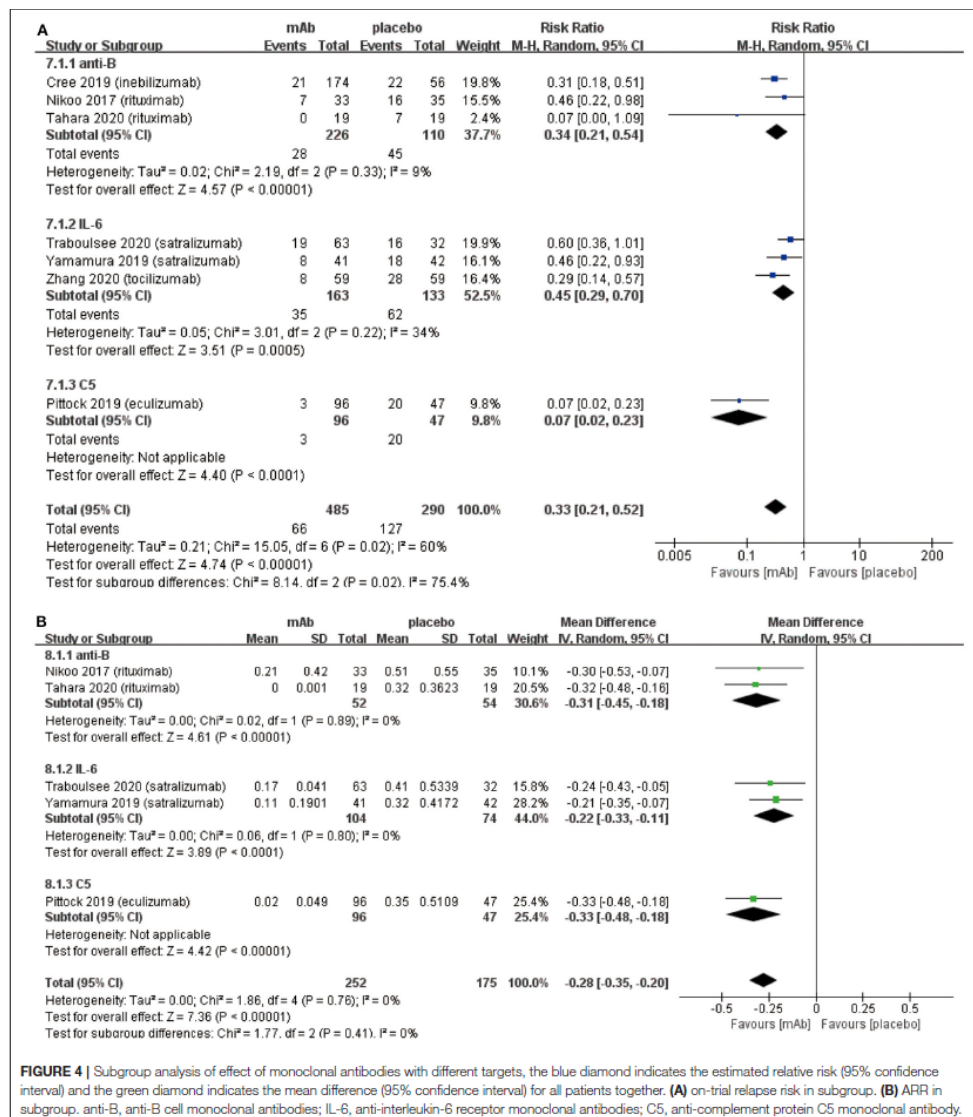
Studienergebnisse:

- relapse risk
 - On-trial relapse risk (RR 0.33, 95% CI 0.21 to 0.52, P < 0.00001; Figure 2A) was lower in the monoclonal antibody group than that in the placebo group
 - The heterogeneity of relapse risk was as high as 60%.
 - To find the source of heterogeneity, we carried out a sensitivity analysis which showed stable consolidated data.
 - In addition, we observed that when data from Pittock et al. (29) was excluded, the heterogeneity of relapse risk (Figure 2B) dropped to 22%. This indicated that the particularly low relapse risk of Eculizumab group in the study of Pittock et al. (29) led to the high heterogeneity.
- annualized relapse rate (ARR)
 - The monoclonal antibody group recovered with a lower ARR (mean -0.28, 95% CI -0.35-0.20, P < 0.00001; Figure 2C) than the placebo group.
- expanded disability status scale (EDSS) score change
 - The change related to the EDSS score (mean -0.19, 95% CI -0.32-0.07, P = 0.002; Figure 2D) of patients in the monoclonal antibody group decreased significantly compared with the placebo group.



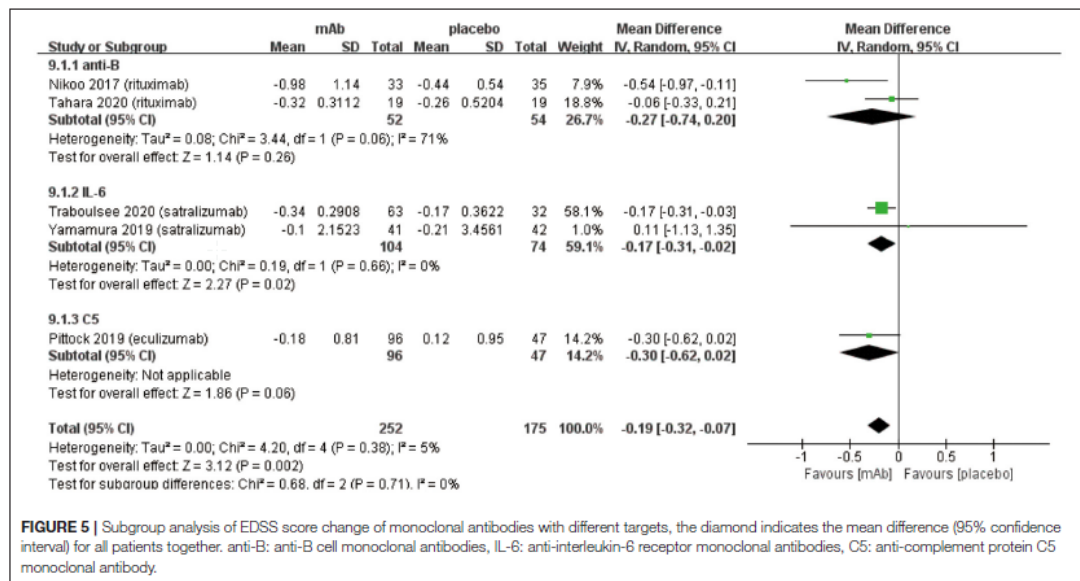
- adverse events
 - there were no significant differences observed in adverse events between the monoclonal antibody group and placebo group.
 - Adverse events mainly included: infusion related reactions, pain (limb, joint, or back), nasopharyngitis, and infection (upper respiratory or urinary tract), etc.
- serious adverse events
 - the frequency of serious adverse events (RR 0.78, 95% CI 0.61–1.00, P = 0.05) might have a downward trend in the monoclonal antibody group
- mortality
 - NMOSD patients had a very low mortality (3/775) in 7 included RCTs and no statistically significant difference was observed in mortality from the monoclonal antibody group to the placebo group.
- Subgroup analysis (three subgroups depending on the different targets)
 - anti-B cell monoclonal antibodies (anti-B) including: rituximab and inebilizumab (3 RCTs)

- anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies (IL-6) including: satralizumab and tocilizumab (3 RCTs)
- anti-complement protein C5 monoclonal antibody (C5) including: eculizumab (1 RCT)
- Relapse risk, subgroups
 - eculizumab showed lower relapse risk (anti-B: RR 0.34, 95% CI 0.21–0.54, $P < 0.00001$; IL-6: RR 0.45 95% CI 0.29–0.70, $P = 0.0005$; C5: RR 0.07, 95% CI 0.02–0.23, $P < 0.0001$; Figure 4A) than other monoclonal antibodies.
- annualized relapse rate, subgroups
 - no significant differences observed in ARR (anti-B: RR –0.31, 95% CI –0.45–0.18, $P < 0.00001$; IL-6: RR –0.22, 95% CI –0.33–0.11, $P < 0.0001$; C5: RR –0.33, 95% CI –0.48–0.18, $P < 0.00001$; Figure 4B) among subgroups.



EDSS score change, subgroups

- From the perspective of the EDSS score change (anti-B: RR –0.27, 95% CI –0.74–0.20, $P = 0.26$; IL-6: RR –0.17, 95% CI –0.31–0.02, $P = 0.02$; C5: RR –0.30, 95% CI –0.62–0.02, $P = 0.06$; Figure 5), we detected that anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibodies exhibited significantly a better performance to improve functional recovery than other monoclonal antibodies.



- Adverse events and serious adverse events, subgroups
 - no apparent differences were observed among different subgroups.

Fazit der Autoren

Based on the results of this meta-analysis, we consider that monoclonal antibody therapy is effective and safe for the treatment of NMOSD.

In conclusion, monoclonal antibody therapy could effectively reduce the relapse risk, ARR, EDSS score and serious adverse events in NMOSD patients. During analysis, no significant differences were observed in adverse events and mortality between monoclonal antibody and placebo groups.

Kommentare zum Review

- In diesem Anwendungsgebiet sind nur Eculizumab und Satralizumab zugelassen. Die hier ebenfalls dargestellten Therapien Rituximab, Inebilizumab, Tocilizumab haben zum jetzigen Zeitpunkt keine Zulassung im Anwendungsgebiet.
- Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:
 - Xue T et al., 2020 [4].
 - Kong F et al., 2021 [3].

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2021 [1,2].

Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie ist es, das aktuelle Wissen zur Diagnostik und Therapie der MS und verwandter Erkrankungen zusammenzufassen. In diesem Sinne befasst sich die vorgelegte neue S2k-Leitlinie mit den aktuellen Standards zur Diagnose, der Akuttherapie von Schüben und der prophylaktischen immunmodulatorischen Therapie der MS, der NMOSD und der MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Therapie von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Störungen (NMOSD) und ihrer Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die Leitlinie ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft nicht zu (S2k-LL; siehe unten);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Empfehlung und Empfehlungsgrad identifizierbar; Verknüpfung zu Evidenz nur über Hintergrundtext; Evidenzbewertung nicht vorgenommen; Konsensstärke angegeben);
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (Stand der Leitlinie ist der 17. Februar 2021. Die Leitlinie ist bis zum 17. Februar 2022 gültig. Das nächste Update ist nach spätestens 12 Monaten (Quartal 1/ 2022) geplant.)

Recherche/Suchzeitraum:

- Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien-Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung war für das Kapitel A eine ausführliche Analyse der 2018 erschienenen europäischen LeitlinieECTRIMS/EAN Leitlinie zur pharmakologischen Therapie der MS1. Darüber hinaus liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 01.12.2020).
- Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht.

GoR

- Die Empfehlungen dieser Leitlinie graduieren wie folgt (AWMF-konform):
 - Starke Positiv-Empfehlung: „Soll“
 - Abgeschwächte Positiv-Empfehlung: „Sollte“
 - Offene Empfehlung: „Kann“
 - Starke Negativ-Empfehlung: „Soll nicht“
 - Abgeschwächte Negativ-Empfehlung: „Sollte nicht“

Sonstige methodische Hinweise

- S2k Leitlinie
- Die mehr als 200 Empfehlungen und Statements wurden zwischen Juni 2018 und Februar 2021 in vier Kommissionssitzungen und 21 online-gestützten Delphi-Abstimmungen verabschiedet.
- Es wird eine regelmäßige (spätestens jährliche) Aktualisierung der Leitlinie nach dem Konzept einer „Living Guideline“ erfolgen.
- Das Vorgehen zur Erstellung der LL wird im Leitlinienreport dargelegt.

Die Konsensstärken wurden nach AWMF-Regelwerk wie folgt klassifiziert:

Zustimmungswert	Konsensstärke
> 95%	Starker Konsens
> 75% bis 90%	Konsens
> 50% bis 75%	Mehrheitliche Zustimmung
< 50%	Kein Konsens

E.1.2 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) – Schubtherapie

Empfehlung E7 (starker Konsens): Die Therapie eines NMOSD-Schubs soll so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen.

- Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen (Bonnar et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E8 (starker Konsens): Als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs soll eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1.000 mg/d Methylprednisolon über 5 Tage) erfolgen.

- Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg/d Methylprednisolon) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden (Kleiter et al. 2016; Nakamura et al. 2010; Yamasaki et al. 2016).

Empfehlung E9 (Konsens): Der hochdosierten Glukokortikoidtherapie sollte sich eine orale Ausschleichphase anschließen.

- Daten zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.

Empfehlung E10 (Konsens): Bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben soll die Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs erfolgen.

Empfehlung E11 (Konsens): Auch bei einer Myelitis als Manifestation der NMOSD kann eine Plasmapherese/Immunadsorption als Ersttherapie des Schubs erwogen werden.

- Der erfolgreiche Einsatz einer Apheresetherapie als Ersttherapie wurde insbesondere bei Patienten berichtet, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese/Immunadsorption angesprochen haben oder die eine Myelitis haben (Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E12 (starker Konsens): Bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik soll sich der zweite Behandlungszyklus (Apheresetherapie) ohne Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus anschließen.

- Als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt.
- Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt (Bonnar et al. 2009, 2015 und 2018; Merle et al. 2012; Kim et al. 2013; Lim et al. 2013; Abboud et al. 2016; Faissner et al. 2016; Kleiter 2016 und 2018; Batra et al. 2017; Srisupa-Olan et al. 2018). Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden (Kleiter et al. 2018).
- Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern (Bonnar et al. 2018; Kleiter et al. 2016 und 2018).

Empfehlung E13 (Konsens): Die Hinzunahme einer Apheresetherapie unter noch laufender Steroidtherapie sollte bei klinischer Verschlechterung erwogen werden.

- In einer Studie an 32 NMOSD-Patienten mit einer Optikusneuritis zeigte sich, dass eine rasche sequenzielle Therapie mit Steroiden und sofort angeschlossener Plasmapherese einer alleinigen Glukokortikoidtherapie überlegen ist (Magana et al. 2011). Neben dem sequenziellen Einsatz gibt es auch Überlegungen zur parallelen Therapie mit Steroiden und Plasmapherese (Bonnar et al. 2018).

E.1.3 NMOSD – Langzeittherapie

E.1.3.1 Allgemeines

Empfehlung E14 (starker Konsens): Da die NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, soll eine Immuntherapie bei sicherer Diagnose einer NMOSD bereits nach dem ersten Schub begonnen werden.

Empfehlung E15 (starker Konsens): Bei V.a. AQP4-IgG-AK-negative NMOSD sollte bei initial schwerem Erkrankungsschub (z. B. mit langstreckiger Myelitis oder schwerer Optikusneuritis) der Beginn einer Immuntherapie erwogen werden.

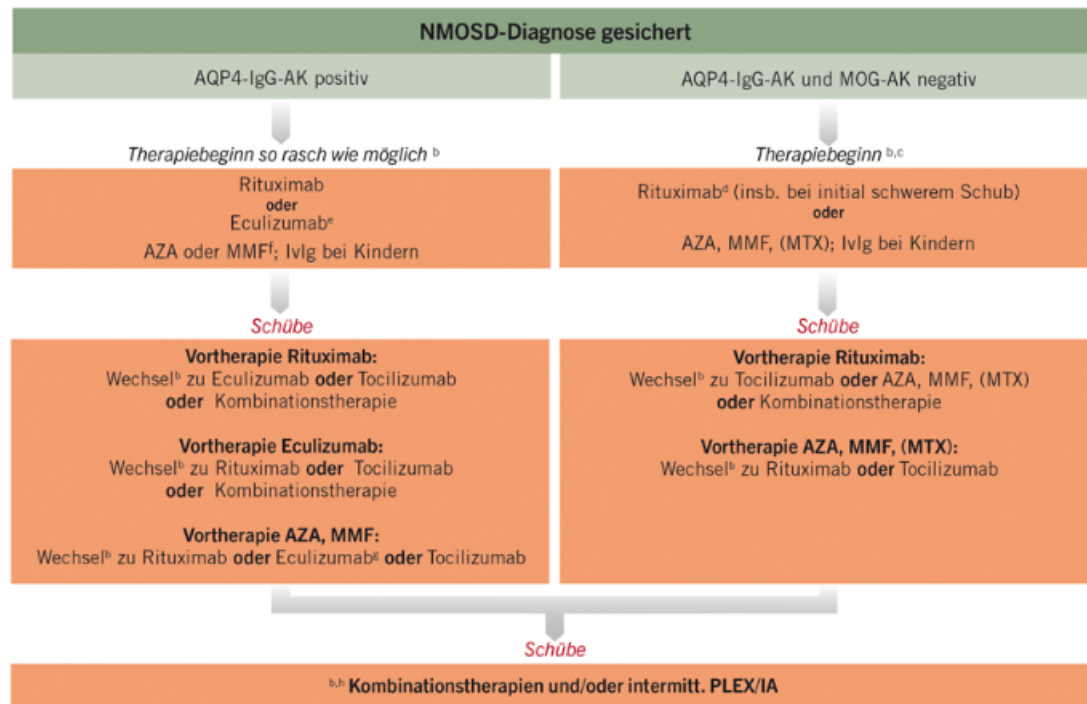
Empfehlung E16 (Konsens): Bei Diagnosestellung und Initiierung einer Immuntherapie sowie nach erneuten Erkrankungsschüben und nachfolgenden Therapiewechseln sollten überlappend orale Steroide in absteigender Dosierung über drei bis sechs Monate

zusätzlich gegeben werden, um weitere Schübe zu verhindern (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d.

Empfehlung E17 (Konsens): Bei Beginn einer Immuntherapie der NMOSD sollen die Krankheitsaktivität und der AQP4-IgG-Antikörperstatus berücksichtigt werden.

- Die NMOSD geht in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einher. Es kann dadurch zu einer raschen Akkumulation einer relevanten Behinderung kommen mit Erblindung und/oder Rollstuhlpflichtigkeit unabhängig von Antikörperstatus und Titer (Jarius et al. 2012; Kleiter et al. 2016).
- Daher ist neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse sehr wichtig (siehe Abbildung E2). Monophasische Verläufe sind bei der NMOSD selten, und bei Diagnosestellung einer NMOSD besteht ein Risiko für weitere Schübe. Auch Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (late onset > 50 Jahre) können einen schweren Verlauf aufweisen (Collongues et al. 2014; Seok et al. 2017; Carnero Contentti et al. 2020) und zeigen eine schlechtere Remission nach Schüben (Kleiter et al. 2016).
- Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase eine orale Steroidtherapie beibehalten.

Abbildung E2: NMOSD-Langzeittherapie^a



^a bis auf Eculizumab sind alle Therapien off-label

^b bei Beginn oder Wechsel einer Immuntherapie überlappend orale Steroide über 2–3 Monate

^c Therapiebeginn insbes. bei initial schwerem erstem Schub (LETM, schwere ON)

^d insbes. bei schwerem erstem Schub; Alter/Kinderwunsch berücksichtigen

^e zugelassen ab dem zweiten Schub

^f bei stabil eingestellten Patienten fortführen; bei Komorbiditäten oder Kontraindikationen für Rituximab/Eculizumab

^g Die Therapie mit AZA, MMF kann unter Berücksichtigung der Komorbiditäten, Krankheitsaktivität und Verträglichkeit insbesondere bei Umstellung auf Eculizumab beibehalten werden

^h Es liegen nur wenig Erfahrungen bei mehrfachen Therapiewechseln vor, und es können keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen ausgesprochen werden

- Auswertungen des deutschlandweiten NMOSD-Registers der Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) zeigten dabei positive Effekte von Rituximab und Azathioprin auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD (Stellmann et al. 2017), und auch für MMF liegen Daten vor (Huang et al. 2018).
- Außerdem gibt es Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II -Studie (Vergleichsstudie mit Azathioprin) zum Einsatz des – gegen Interleukin-6 gerichteten – monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020), die positive Effekte mit Reduktion von Schüben bei der NMOSD gezeigt haben, sodass Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend bei der NMOSD eingesetzt wurde. Diese Therapien (Rituximab, Azathioprin, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle „off-label“, und es liegen zu diesen Medikamenten im direkten Vergleich der Wirksamkeit untereinander keine Daten aus randomisiert-doppelblinden Studien vor.

- 2019/2020 wurden nun erstmals vier randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Multizentren-Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen Eculizumab (ein Komplementinhibitor), Inebilizumab (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter, B-Zell-depletierender Antikörper) und Satralizumab (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-on-Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression (siehe Tabelle E1 (siehe Anhang, Abbildung 1)) gegen Placebo verglichen worden sind (Cree et al. 2019; Pittock et al. 2019; Traboulsee et al. 2020; Yamamura et al. 2019). Die Einschlusskriterien und Studiendesigns waren dabei leicht unterschiedlich (siehe Tabelle E1 (siehe Anhang, Abbildung 1)), und es wurden entweder ausschließlich oder überwiegend AQP4-IgG-AK-positive Patienten rekrutiert. Die Patienten mussten in allen Studien Krankheitsaktivität in Form von Schüben in den zwei Jahren vor Studieneinschluss aufweisen.
- In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht, und in Deutschland wurde im August 2019 Eculizumab als erste Therapie zur Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf zugelassen. In der Schweiz sind inzwischen Eculizumab und Satralizumab für die Behandlung der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD zugelassen, und nur in den USA stehen bereits alle drei Medikamente zur Verfügung (Stand: Feb. 2021).
- Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten aus den Studien zur NMOSD sind noch begrenzt

E.1.3.2 Azathioprin

- Zu Azathioprin gibt es eine prospektive Kohortenstudie sowie mehrere retrospektive Studien, die eine Wirksamkeit mit Reduktion von Schüben und Stabilisierung des EDSS bei Patienten mit NMOSD zeigen (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014; Bichuetti et al. 2019; Espiritu & Pasco 2019; Luo et al. 2020). Auch in einer randomisierten offenen Vergleichsstudie mit Rituximab führte die Behandlung mit Azathioprin zu einer signifikanten Reduktion der Schubrate gegenüber dem der Studie vorausgehenden Zeitraum (Nikoo et al. 2017).
- Azathioprin wird in einer Dosis von 2,5–3 mg/kg/KG/d per os angewendet; Dosisfindungsstudien zu Azathioprin in der Indikation NMOSD gibt es jedoch nicht. Auch die Zeit bis zum vollen Wirkungseintritt ist nicht bekannt. Daher wird Azathioprin in den ersten vier bis sechs Monaten mit einem oralen Steroid kombiniert (z. B. im 1. Monat Prednisolon 20–30 mg/d, 2.–3. Monat 10–20 mg/d) (Mandler et al. 1998; Bichuetti et al. 2010; Costanzi et al. 2011; Elson et al. 2014).

E.1.3.3 Mycophenolat-Mofetil

- In mehreren retrospektiven Analysen und einzelnen prospektiven Kohortenstudien konnte mit einer Schubratenreduktion und Stabilisierung des EDSS ein günstiger Effekt auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Jacob et al. 2009; Huh et al. 2014; Montcuquet et al. 2017; Huang et al. 2018). In offenen Vergleichsstudien aus China konnte für MMF eine dem Azathioprin vergleichbare Wirksamkeit gezeigt werden (Jeong et al. 2016; Chen et al. 2017)

E.1.3.4 Rituximab

Empfehlung E18 (Konsens): Da für Rituximab als unmittelbar B-Zell-depletierenden Antikörper ein rascher Wirkungseintritt anzunehmen ist und in mehreren Fallserien für Rituximab eine deutliche Schubratenreduktion beschrieben wurde, soll Rituximab bei Patienten mit Diagnose einer NMOSD und schwerem erstem Schub (deutliche

Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) und bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden.

Empfehlung E19 (Konsens): Bei anhaltender Schubaktivität unter bestehender Therapie oder Nebenwirkungen soll ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Vortherapie mit Azathioprin/MMF kann eine Umstellung auf Rituximab erfolgen. Bei AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD und Vortherapie mit Rituximab sollte eine Umstellung auf Eculizumab erfolgen.

Empfehlung E20 (Konsens): Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer Off-label-Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.

- Seit 2005 konnten mehrere Fallserien, retrospektive Analysen und offene prospektive Kohortenstudien eine Reduktion der Schubrate durch Rituximab bei NMOSD belegen (Mealy et al. 2014; Damato et al. 2016; Nikoo et al. 2017; Stellmann et al. 2017; Cabre et al. 2018). Dies wird auch durch eine erste Metaanalyse zur Behandlung mit Rituximab bei NMOSD gestützt, in die insgesamt 25 Studien eingeschlossen wurden. In diesem Kollektiv führte die Rituximab-Behandlung zu einer Reduktion der mittleren jährlichen Schubrate um 0,79 und zu einer signifikanten Verbesserung des mittleren EDSS um 0,64 (Damato et al. 2016). In der Mehrzahl dieser Studien erhielten die Patienten Rituximab erst als Second-Line-Therapie und waren häufig mit einer oder mehreren Therapien vorbehandelt.
- Eine rezente randomisierte und doppelblinde Plazebokontrollierte Studie aus Japan mit 38 AQP4-IgG-AK-positiven Patienten ergab keine Schübe bei den mit Rituximab behandelten Patienten im Vergleich zu Plazebo und somit deutlich positive Therapieeffekte durch Rituximab (Tahara et al. 2020).
- Es liegen retrospektive Fallserien und Beobachtungsstudien vor, die anhaltende Therapieeffekte und ein bislang günstiges Nebenwirkungsprofil bei Langzeittherapie mit Rituximab von bis zu zehn Jahren mit anhaltender B-Zell-Depletion bei NMOSD und bei Patienten mit rheumatoider Arthritis zeigen (Pellkofer et al. 2011; Kim et al. 2013; van Vollenhofen et al. 2015).
- Randomisierte und verblindete Vergleichsstudien zwischen Rituximab und anderen bei der NMOSD angewendeten Substanzen gibt es nicht, allerdings eine randomisierte offene prospektive Vergleichsstudie zwischen Rituximab und Azathioprin, die eine Überlegenheit von Rituximab nach einem Jahr gezeigt hat (Nikoo et al. 2017). Retrospektive Fallserien und Beobachtungen weisen ebenfalls auf eine überlegene Wirksamkeit von Rituximab gegenüber anderen Immuntherapeutika hin (z. B. Jeong et al. 2016).

E.1.3.5 Eculizumab

Empfehlung E21 (starker Konsens): Eculizumab sollte bei Patienten mit AQP4-IgG-AK-positiver schubförmiger (d. h. ab dem zweiten Schub) NMOSD nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglichen Therapiealternativen eingesetzt werden. Insbesondere vorbehandelte NMOSD-Patienten mit anhaltender Schubaktivität können mit Eculizumab behandelt werden.

- Es liegen publizierte Daten aus einer offenen Phase-II -Studie (Pittock et al. 2013) und einer Plazebo-kontrollierten randomisierten Phase-III -Studie (Pittock et al. 2018) vor, die beide positive Effekte auf den Erkrankungsverlauf bei Patienten mit hochaktiver, AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD gezeigt haben.

- In der Phase-III -Studie wurde Eculizumab (2 : 1 Eculizumab versus Plazebo) verblindet bei AQP4-IgG-AK-positiven Patienten mit mind. zwei Schüben in den letzten zwölf Monaten oder drei Schüben in den letzten 24 Monaten (n = 143) mit oder ohne zusätzliche – vorbestehende – Immuntherapie gegeben. 24 % der eingeschlossenen Patienten erhielten keine zusätzliche Immuntherapie, die anderen Patienten hatten zusätzlich verschiedene immunsuppressive Therapien (v. a. Azathioprin, MMF +/- orale Steroide). 32 % der Patienten waren zuvor (letzte Behandlung mehr als drei Monate zurückliegend) mit Rituximab therapiert worden. Die verblindete Phase wurde fortgeführt, bis 23 Schübe aufgetreten waren (Time-to-event-Design), gefolgt von einer offenen Extensionsphase. In der verblindeten Phase führte die Behandlung mit Eculizumab zu einer hoch signifikanten Reduktion des Risikos, einen Schub zu erleiden: Nur drei von 96 Patienten der Eculizumab-Gruppe (3 %, alle mit immunsuppressiver Begleittherapie) entwickelten einen Schub gegenüber 20 von 47 (43 %) in der Plazebogruppe ($p < 0,001$). Es trat kein Fall einer Meningokokkensepsis auf (eine Meningokokkenimpfung war obligat). Ein Patient, der Eculizumab zusammen mit Azathioprin erhielt, verstarb an einem pulmonalen Empyem.
- In der Phase-II -Studie traten nach Beenden der Therapie mit Eculizumab bei den Patienten wieder vermehrt Schübe auf (Pittock et al. 2013). Das Beenden einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie unter Eculizumab-Therapie bei der NMOSD ist bislang nicht untersucht, daher kann ein erneutes Auftreten von Krankheitsaktivität nach Reduktion oder Absetzen einer immunsuppressiven Co-Medikation nicht sicher ausgeschlossen werden.

E.1.3.6 Andere Therapien/therapierefraktäre NMOSD

- Bei weiteren Schüben unter den oben genannten Medikamenten trotz ausreichend langer Therapiedauer und Dosis oder bei Nebenwirkungen stehen weitere Therapieoptionen und auch Kombinationstherapien zur Verfügung. Diese jeweils individuelle Therapieentscheidung hängt u. a. ab vom AQP4-IgG-AK-Status, vom Alter des Patienten, von Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen.

1.3.6.1 Tocilizumab

- Es gibt Fallserien und eine offene randomisierte Phase-II -Studie als Vergleichsstudie mit Azathioprin (TANGO-Studie) zum Einsatz des monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hochaktiven NMOSD (Araki et al. 2014; Ringelstein et al. 2015; Zhang et al. 2020). In der in China durchgeführten nicht verblindeten, aber randomisierten TANGO-Studie war die Mehrheit der Patienten (80 %) AQP4-IgG-AK positiv, und Patienten hatten unter Tocilizumab (14 %) signifikant weniger Schübe als unter Azathioprin (47 %). Dieser Effekt war bei Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen stärker als bei Patienten ohne zusätzliche Autoimmunerkrankungen (Zhang et al. 2020).

1.3.6.2 Kombinationstherapien und intermittierende Apherese

Empfehlung E22 (Konsens): Bei anhaltenden Schüben (trotz ausreichend langer und ausreichend dosierter Vorbehandlung mit Rituximab oder Eculizumab) kann eine Kombinationstherapie oder die Therapie mit Tocilizumab erwogen werden. Bei weiteren Erkrankungsschüben kann eine intermittierende Apheresetherapie erfolgen.

- In Einzelfällen wurde über eine Stabilisierung der NMOSD durch eine intermittierende Apheresetherapie berichtet (Miyamoto et al. 2009).

1.3.6.3 Immunglobuline

Empfehlung E23 (Konsens): Bei vorliegender Kontraindikation (z.B. schwere Infektionen) für eine immunsuppressive Therapie und bei Kindern mit NMOSD können i. v. Immunglobuline (Ivlg) eingesetzt werden.

- In einzelnen Fallberichten wurde eine Schubratenreduktion durch hochdosierte intravenöse Immunglobuline (Ivlg) beschrieben (Okada et al. 2007; Viswanathan et al. 2015). Dabei wird in Anlehnung an andere neuroimmunologische Erkrankungen mit Immunglobulinen einmal monatlich in hohen Dosen (0,4–1g/kg KG/Monat i. v.) therapiert (Fazekas et al. 2008; Eftimov et al. 2013).

1.3.6.4 Mitoxantron, Methotrexat und Cyclophosphamid

Empfehlung E24 (Konsens): Aufgrund des Nebenwirkungsprofils (Kardiotoxizität, Leukämie) und der begrenzten Therapiedauer soll Mitoxantron nur als Reservemedikament bei der NMOSD zum Einsatz kommen.

- Für Mitoxantron konnten positive Effekte und eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs bei Patienten mit NMOSD gezeigt werden (Kim et al. 2011; Cabre et al. 2013)

Empfehlung E25 (Konsens): Methotrexat kann bei Patienten mit Kontraindikationen/intolerablen Nebenwirkungen für/unter andere/n Immunsuppressiva und/oder bei Patienten mit rheumatologischen Begleiterkrankungen erwogen werden.

- In einigen Fallserien konnten positive Effekte von Methotrexat, meist in Kombination mit zusätzlich niedrig dosierten oralen Steroiden, auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Kitley et al. 2013; Ramanathan et al. 2014).
- Cyclophosphamid ist keine Therapiealternative in der Behandlung der NMOSD; einzelne Berichte zeigen eine nicht ausreichende Wirksamkeit (Bichuetti et al. 2012).

E.1.3.7 Ungeeignete Therapien bei NMOSD

Empfehlung E26 (starker Konsens): Interferone, Glatirameroide, Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat und Alemtuzumab sollen für die Behandlung der NMOSD nicht eingesetzt werden

- Für Beta-Interferone, Glatirameroide, Natalizumab, Fingolimod, Dimethylfumarat und Alemtuzumab konnten ungünstige Effekte mit Auftreten von vermehrten und auch schweren Schüben oder eine nicht ausreichende Wirksamkeit auf den Erkrankungsverlauf der NMOSD gezeigt werden (Palace et al. 2010; Kleiter et al. 2012; Min et al. 2012; Azyenberg et al. 2016; Azzopardi et al. 2016; Kowarik et al. 2016; Papeix et al. 2017; Yamout et al. 2017).

E.1.3.8 Dauer der Immuntherapie bei NMOSD

Empfehlung E27 (Konsens): Die Immuntherapie sollte insbesondere bei AQP4-IgG-AK-positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

- Insgesamt gibt es bis auf Einzelfallberichte keine Erfahrungen mit Absetzen von Dauertherapien bei NMOSD-Patienten nach jahrelanger Schubfreiheit (Weinfurter et al. 2015).

Referenzen aus Leitlinien

E.1 Neuomyelitis-Optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD)

E.1.1 Diagnose, Differenzialdiagnose, Prognose

- Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T et al. Neuomyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019. 7:e640.
- Cortese R, Magnollay L, Tur C et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. *Neurology*, 2018. 90:e1183-e1190.
- Iyer A, Elson L, Appleton R et al. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity*, 2014. 47:154-161.
- Jarius S, Franciotta D, Paul F et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *J Neuroinflammation*, 2010. 7:52
- Jarius S, Paul F, Weinshenker B G et al. Neuromyelitis optica. *Nat Rev Dis Primers*, 2020. 6:85.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.
- Kim H J, Paul F, Lana-Peixoto M A et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*, 2015. 84: 1165-73.
- Majed M, Fryer J P, McKeon A et al. Clinical utility of testing AQP4-IgG in CSF: Guidance for physicians. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3(3): e231.
- Mealy M A, Kessler R A, Rimler Z et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5(4):e468.
- Palace J, Lin D Y, Zeng D et al. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*, 2019. 142:1310-23.
- Pittock, S J, Lennon V A, de Seze J et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*, 2008. 65:78-83.
- Waters P J, McKeon A, Leite M I et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*, 2012. 78:665-71.
- Weinshenker B G, Wingerchuk D M, Vukusic S et al. (2006) Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*, 2006. 59:566-69.
- Wingerchuk D M, Banwell B, Bennett J L et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015. 85:177-89.
- Wingerchuk D M, Hogancamp W F, O'Brien P C et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*, 1999. 53:1107-14.
- Wingerchuk D M, Weinshenker B G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*, 2003. 60 848-53.

E.1.2 Schubtherapie

- Abboud H, Petrak A, Mealy M et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*, 2016. 22:185-92.
- Batra A, Periyavan S. Role of low plasma volume treatment on clinical efficacy of plasmapheresis in neuromyelitis optica. *Asian J Transfus Sci*, 2017. 11:102-7.
- Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. *Mult SclerJ ExpTransl Clin*, 2015. 1:2055217315622794.
- Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. 89:346-51.
- Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2009. 15:487-92.
- Faissner S, Nikolayczik J, Chan A et al. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord*, 2016. 9:281-6.
- Kim S H, Kim W, Huh S Y et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol*, 2013. 9:36-42.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e504.
- Lim Y M, Pyun S Y, Kang B H et al. Factors associated with the effectiveness of plasma exchange for the treatment of NMO-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2013. 19:1216-8.
- Magana S M, Keegan B M, Weinshenker B G et al. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol*, 2011. 68:870-8.
- Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*, 2012. 130:858-62.

Nakamura M, Nakazawa T, Doi H et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010. 248:1777-85.

Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K et al. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20:115-21.

Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult.Scler*, 2016. 22:1337-48.

E.1.3 Langzeittherapie

Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*, 2014. 82:1302-6.

Ayzenberg I, Schöllhammer J, Hoepner R et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *Neurol*, 2016. 263:575-82.

Azzopardi L, Cox A L, McCarthy C L et al. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol*, 2016. 263:25-9.

Barmettler S, Ong M S, Farmer J R et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*, 2018. 1(7):e184169.

Besada E, Koldingsnes W, Nossent J C. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014. 53:1818-24.

Bichueti D B, Lobato de Oliveira E M, Oliveira D M et al. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*, 2010. 67(9):1131-36.

Bichueti D B, Lobato de Oliveira E M, Boulos F de C et al. Lack of response to pulse cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of 7 patients. *Arch Neurol*, 2012. 69:938-39.

Bichueti D B, Perin M M M, Souza N A et al. Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler*. 2019 Jul;25(8):1150-61.

Cabre P, Mejdoubi M, Jeannin S et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol*, 2018. 265:917-25.

Cabre P, Olindo S, Marignier R et al. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:511-16

Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I et al. Clinical features and prognosis of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorders in a Latin American cohort. *J Neurol*, 2020. 267:1260-68.

Chen H, Qiu W, Zhang Q et al. Comparisons of the efficacy and tolerability of mycophenolate mofetil and azathioprine as treatments for neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*, 2017. 24(1):219-26.

Collongues N, Brassat D, Maillart E et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2016. 22:955-59.

Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti C F et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2011. 77:659-66.

Collongues N, Marignier R, Jacob A et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*, 2014. 20:1086-94.

Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised Placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*, 2019. 394(10206):1352-63.

Damato V, Evoli A, Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2016. 73(11):1342-48.

Eftimov F, Winer J B, Vermeulen M et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. (12):CD001797.

Elsone L, Kitley J, Luppe S et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler*, 2014. 20:1533-40.

Espiritu A I, Pasco P M D. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 33:22-32.

Fazekas F, Lublin F D, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology*, 2008. 71(4):265-71.

Huang Q, Wang J, Zhou Y et al. Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective multicenter study in south china. *Front Immunol*, 2018. 9:2066.

Huh S Y, Kim S H, Hyun J W et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2014. 71:1372-78.

Jacob A, Matiello M, Weinshenker B G et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*, 2009. 66:1128-33.

- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012. 9:14.
- Jeong I H, Park B, Kim S H et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*, 2016. 22:329-39.
- Kim S H, Huh S Y, Lee S J et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2013. 70:1110-17.
- Kim S H, Kim W, Park M S et al. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*, 2011. 68:473-79.
- Kitley J, Elson L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013. 84:918-21.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*, 2016. 79:206-16.
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica *Arch Neurol*, 2012. 69:239-45.
- Kowarik M C, Hoshi M, Hemmer B et al. Failure of alemtuzumab as a rescue in a NMOSD patient treated with rituximab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016. 3:e208.
- Lotan I, Charlson R W, Ryerson L Z, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*, 2019. 39:101920.
- Luo D, Wei R, Tian X, Chen C et al. Efficacy and safety of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorders: A meta-analysis of real-world studies. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102484.
- Maillart E, Lippi A, Lubetzki C et al. Early relapse after RTX initiation in a patient with NMO/MS overlap syndrome: how long to conclude to a failure treatment? *Mult Scler Relat Disord*, 2018. 20: 220-22.
- Mandler R N, Ahmed W, Dencoff J E. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*, 1998. 51:1219-20.
- Marcinnò A, Marnetto F, Valentino P et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2018. 5:e498.
- Mealy M A, Wingerchuk D M, Palace J et al. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol*, 2014. 71:324-30.
- Min J H, Kim B J, Lee K H. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2012. 18:113-15.
- Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial*, 2009. 13:505-8.
- Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2017. 23:1377-84.
- Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264:2003-9.
- Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med*, 2007. 46:1671-72.
- Palace J, Leite M I, Nairne A et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol*, 2010. 67:1016-17.
- Papeix C, Vidal J S, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2017. 13:256-59.
- Pellkofer H L, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*, 2011. 76:1310-5.
- Perumal J S, Kister I, Howard J et al. Disease exacerbation after rituximab induction in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015. 2:e61.
- Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:614-25.
- Pittock S J, Lennon V A, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*, 2013. 12:554-62.
- Plate A, Havla J, Kümpfel T. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*, 2014. 3:269-72.
- Ramanathan R S, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol*, 2014. 14:51.
- Rigal J, Pugnet G, Ciron J, Lépine Z, Biotti D. Off-label use of tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders and MOG-antibody-associated diseases: A case-series. *Mult Scler Relat Disord*, 2020. 46:102483.
- Ringelstein M, Aizenberg I, Harmel J et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*, 2015 Jul. 72:756-63.
- Sánchez-Carteyron A, Alarcia R, Ara J R et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2010. 74:1471-73.

- Seok J M, Cho H J, Ahn S W et al. Clinical characteristics of late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study in Korea. *Mult Scler*, 2017. 23:1748-56.
- Stellmann J P, Krumbholz M, Friede T et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017. 88:639-47. T
- ahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, Placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:298-306.
- Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, Placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:402-12.
- Viswanathan S, Wong A H, Quek A M et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*, 2015. 282:92-96.
- van Vollenhoven R F, Fleischmann R M, Furst D E et al. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years. *J Rheumatol*, 2015. 42:1761-66.
- Weinfurter K, Graves J, Ness et al. Prolonged remission in neuromyelitis optica following cessation of rituximab treatment. *J Child Neurol*, 2015. 30:1366-70.
- Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.
- Yamout B I, Beaini S, Zeineddine M M et al. Catastrophic relapses following initiation of dimethyl fumarate in two patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 2017. 23:1297-1300.
- Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:391-401.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2021) am 09.12.2021

#	Suchfrage
1	[mh "neuromyelitis optica"]
2	(neuromyelitis NEXT optica):ti,ab,kw OR NMOSD*:ti,ab,kw
3	(devic OR devics):ti,ab,kw AND (syndrom* OR disease*):ti,ab,kw
4	(NMO AND spectrum disorder*):ti,ab,kw
5	[mh "aquaporin 4"]
6	((aquaporin NEXT (4 OR IV)) OR AQP4*):ti,ab,kw
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Dec 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"neuromyelitis optica"[mh]
2	"neuromyelitis optica"[tiab] OR NMOSD*[tiab]
3	(devic[tiab] or devics[tiab]) and (syndrom*[tiab] or disease*[tiab] or neuromyelitis[tiab])
4	NMO[tiab] AND spectrum disorder*[tiab]
5	"aquaporin 4"[mh]
6	"aquaporin 4"[tiab] OR "aquaporin IV"[tiab] OR AQP4*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR

#	Suchfrage
	((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
9	((8) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.12.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"neuromyelitis optica"[mh]
2	"neuromyelitis optica"[tiab] OR NMOSD*[tiab]
3	(devic[tiab] or devics[tiab]) and (syndrom*[tiab] or disease*[tiab] or neuromyelitis[tiab])
4	NMO[tiab] AND spectrum disorder*[tiab]
5	"aquaporin 4"[mh]
6	"aquaporin 4"[tiab] OR "aquaporin IV"[tiab] OR AQP4*[tiab]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#	Suchfrage
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
9	((#8) AND ("2016/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.12.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Living Guideline, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 030 - 050LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen 2021-05_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf).
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Living Guideline, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 030 - 050LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGM_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen 2021-05_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGM_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf).
3. **Kong F, Wang J, Zheng H, Cai H, Hua J, Li L.** Monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis of randomized control trials. *Front Pharmacol* 2021;12:652759.
4. **Xue T, Yang Y, Lu Q, Gao B, Chen Z, Wang Z.** Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: evidence from randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord* 2020;43:102166.
5. **Xue T, Yu J, Chen S, Wang Z, Yang Y, Chen Z, et al.** Different targets of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis evidenced from randomized controlled trials. *Front Neurol* 2020;11:604445.

[A] **Rethlefsen M, Kirtley S, Waffenschmidt S, Aula AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *BMC* 2021; 10:39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Abbildung 1: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2021 - Tabelle E1: Studien zur Immuntherapie der NMOSD [1]

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
Nikoo ¹	Phase II/III <ul style="list-style-type: none"> 12 Monate (+)	<u>Rituximab vs. Azathioprin</u> 1:1-Randomisierung 68 NMOSD-Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab n = 33 (13 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Azathioprin n = 35 (20 AQP4-IgG-AK-pos) 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD² Alter 18 bis 50 Jahre EDSS ≤ 7,0 	primärer Endpunkt: Schubrate in beiden Gruppen nach 12 Monaten <u>Schubratenreduktion</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab: 1,30 auf 0,21 ✓ Azathioprin: 1 auf 0,51 Gruppenvergleich p < 0,001 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ sign. Reduktion des mittleren EDSS in beiden Gruppen 	<ul style="list-style-type: none"> monozentrische, offene, randomisierte Studie 86 Patienten wurden eingeschlossen; nur 68 Patienten verblieben bis zum Ende in der Studie
PREVENT ²	Phase III ^b <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 24 Schübe) OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie (+++)	<u>Eculizumab-Monotherapie oder add-on^b</u> 2 : 1-Randomisierung 143 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eculizumab n = 96 ✓ Plazebo n = 47 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive NMOSD^c Alter ≥ 18 Jahre 2 Schübe in letzten 12 Mo. oder 3 in letzten 24 Mo., davon 1 im letzten Jahr EDSS ≤ 7,0 	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Eculizumab: 3/96 (3 %) ✓ Plazebo: 20/47 (43 %) HR 0,06, 95 % CI 0,02–0,20 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> frühzeitig gestoppt nach 23 Schubereignissen 24 % ohne zusätzliche immunsuppressive Therapie; 32 % ≥ 3 Monate zuvor mit Rituximab behandelt 1 Todesfall bei einem Patienten mit Eculizumab (pulmonal bei Empyem)

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
N-MOMentum ³	Phase II/III ^d <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 67 Schübe) OLE nach Schub/ Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Inebilizumab Monotherapie</u> 3:1-Randomisierung: 231 NMOSD-Patienten: ✓ Inebilizumab n = 174 (161 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo n = 56 (52 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD^e Alter ≥18 Jahre 1 Schub in letzten 12 Mo. oder 2 in letzten 24 Mo. EDSS ≤ 8.0 	<p>primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inebilizumab 21/174 (12 %) ✓ Plazebo 22/56 (39 %) HR 0,272, 95 % CI 0,15–0,496 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ sign. seltener EDSS-Verschlechterung unter Inebilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> frühzeitig gestoppt nach 43 Schubereignissen fast alle Patienten hatten immunsuppr. Vortherapie 2 Todesfälle in der offenen OLE (resp. Insuffizienz, unklare große Läsion zerebral)
SakuraSky ⁴	Phase III ^f <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel 26 Schübe) OLE nach Schub/ Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Satralizumab add-on^f</u> 1:1-Randomisierung 83 NMOSD-Patienten: ✓ Satralizumab n = 41 (27 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo n = 42 (28 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und (max. 30 %) -negative NMOSD^e Alter 12 bis 74 Jahre 2 Schübe in letzten 24 Mo. einer davon im letzten Jahr EDSS ≤ 6,5 	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Satralizumab 8/41 (20 %) ✓ Plazebo 18/42 (43 %) ✓ HR 0,38, 95 % CI 0,16–0,88 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten nicht sign. Reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)
SakuraStar ⁵	Phase III ^h <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design (Ziel: 44 Schübe) OLE nach Schub / Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Satralizumab Monotherapie</u> 2:1-Randomisierung 95 NMOSD Patienten: ✓ Satralizumab n = 63 (41 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Plazebo 32 (23 AQP4-IgG-AK-pos)	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und (max. 30%) -negative NMOSDⁱ Alter 18 bis 74 Jahre ≥ 1 Schub in letzten 12 Mo. EDSS ≤ 6,5 	<p>Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs</p> <p><u>Schubrisiko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Satralizumab 19/63 (30 %) ✓ Plazebo 16/32 (50 %) HR 0,45, 95 % CI 0,23–0,89 <p><u>Progression:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS 	<ul style="list-style-type: none"> Schubrisiko war in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten nicht sign. Reduziert (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage)

Studie	Design (Qualität)	Vergleichsgruppen	Patienten-Charakteristika	Endpunkt Schübe/Progression	Anmerkungen
RIN-1 ⁶	Phase II/III ^l <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design in 72 Wochen (Ziel: 13 Schübe) OLE nach Schub/Ende der Hauptstudie <p>(+++)</p>	<u>Rituximab Monotherapie^l</u> zusätzl. Ausschleichende orale Steroidtherapie (5-30 mg) 1:1-Randomisierung 38 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rituximab n = 19 ✓ Plazebo n = 19 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK positive NMOSD^k ON oder Myelitis in der Vergangenheit Alter 16 bis 80 Jahre EDSS ≤ 7,0 	Primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> ✓ Rituximab: 0/19 (0%) ✓ Plazebo 7/19 (37%) P = 0,0058 <u>Progression:</u> ✓ kein sign. Effekt auf mittleren EDSS	<ul style="list-style-type: none"> sehr kleine Studie, nur in Japan Schübe wurden nicht durch ein unabhängiges Komitee bestätigt es traten nur wenige Schübe in der Studie auf
TANGO ⁷	Phase II <ul style="list-style-type: none"> Time-to-event-Design in 60 Wochen (Ziel: 30 Schübe) <p>(+)</p>	<u>Tocilizumab vs. Azathioprin^l</u> 1:1 Randomisierung 118 NMOSD Patienten <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tocilizumab n = 59 (50 AQP4-IgG-AK-pos) ✓ Azathioprin n = 59 (53 AQP4-IgG-AK-pos) 	<ul style="list-style-type: none"> AQP4-IgG-AK-positive und -negative NMOSD^m Alter ≥18 Jahre EDSS ≤ 7,5 	primärer Endpunkt: Auftreten eines Schubs <u>Schubrisiko:</u> ✓ Tocilizumab 8/59 (14%) ✓ Azathioprin 28/59 (47%) HR 0,236, 95% CI 0,107-0,518 <u>Progression:</u> <ul style="list-style-type: none"> sign. seltener bestätigte EDSS Progression unter Tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> offene Behandlung, nicht verblindet in der Subgruppe der AQP4-IgG-AK-negativen Patienten keine sign. Effekte (Gruppengröße allerdings zu klein für eine belastbare Aussage) Patienten mit zusätzlichen Autoimmunerkrankungen profitierten noch deutlicher von Tocilizumab

Qualität: (+) randomisiert-kontrolliert oder Kohortenstudie; (++) randomisiert-kontrolliert, Rater geblindet, (+++) randomisiert-kontrolliert, double dummy, volle Verblindung

Abkürzungen: (CI) Konfidenzintervall; (EDSS) Expanded Disability Status Scale; (HR) Hazard Ratio; (mind.) mindestens; (Mo.) Monat(e); (neg.) negativ; (OLE) Open-label Extension; (pos.) positiv; (sig.) signifikant; (vs) versus; (zusätzl.) zusätzlich.



Nikoo et al.:^a Wingerchuk 2015 Kriterien

PREVENT:^b Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis 24 Patienten einen Schub haben, Studie wurde beendet, nachdem 23 Patienten einen Schub hatten mit offener Extension danach; in der Studie wurden Schübe durch ein unabhängiges Komitee bestätigt, dieses wurde während der laufenden Studie eingeführt, nachdem bereits 88 Patienten eingeschlossen waren; Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder andere +/- orale Steroide max 20 mg, Rituximab bis ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss; ^cWingerchuk 2006/2007 Kriterien

N-MOmentum:^d Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder bis zu einer Behandlungsdauer von 197 Tagen, die Studie wurde vorzeitig beendet aufgrund des klaren Behandlungsvorteils. ^eWingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

SAkuraSky:^f Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 26 protokolldefinierten Schüben); Azathioprin, Mycophenolat Mofetil +/- orale Steroide max. 15 mg, Rituximab bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss. ^gWingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

SAkuraStar:^h Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 44 protokolldefinierten Schüben, während der Studie modifiziert: Ende 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten); die Studie wurde nach 1,5 Jahren beendet und ging in eine offene Extension über; Rituximab bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss. ⁱWingerchuk 2006 (AQP4-IgG-AK-negative Patienten)/2007 Kriterien

RIN-1:^j Plazebokontrolliert für jeden Patienten bis zum Auftreten eines Schubes oder nach Ende der Hauptstudie (nach 13 Schüben); Rituximab: 375 mg/m² KOF wöchentlich für 4 Wochen, danach 2 x 1 g alle 6 Monate; orale Steroide bis 30 mg erlaubt, Stratifizierung nach Dosis in 3 Gruppen, fixe Dosierung der Steroide in den ersten 8 Wochen, dann langsame Reduktion; ^keinschließlich AQP4-IgG-AK-negative Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt positiv auf AQP4-IgG-AK waren

TANGO:^l während Eindosierung 3–6 Monate begleitende Immunsuppression erlaubt; ^mWingerchuk 2015 Kriterien

Referenzen:

1. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*, 2017. 264:2003–9.
2. Pittock S J, Berthele A, Fujihara K et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*, 2019. 381:614-25.
3. Cree B A C, Bennett J L, Kim H J et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised Plazebokontrolliert phase 2/3 trial. *Lancet*, 2020. 394(10206):1352-63.
4. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder *N Engl J Med*, 2019. 381:2114-24.
5. Traboulsee A, Greenberg B M, Bennett J L et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, Plazebokontrolliert phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:402-12.
6. Tahara M, Oeda T, Okada K et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, Plazebokontrolliert trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:298-306.
7. Zhang C, Zhang M, Qiu W et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): An open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, 2020. 19:391-401.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-430

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 05.01.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zunächst sei auf die Leitlinie 030-050 – „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen – Living Guideline“ verwiesen (1). In der Langzeittherapie der AQP4-IgG-AK-positiven NMOSD bei Erwachsenen empfohlen werden Azathioprin (AZA), Mycophenolatmofetil (MMF), Eculizumab und Rituximab. Für Letzteres benennt die Leitlinie folgenden Konsensus:

„Da für Rituximab als unmittelbar B-Zell-depletierenden Antikörper ein rascher Wirkungseintritt anzunehmen ist und in mehreren Fallserien für Rituximab eine deutliche Schubratenreduktion beschrieben wurde, soll Rituximab bei Patienten mit Diagnose einer NMOSD und schwerem erstem Schub (deutliche Beeinträchtigung oder inkomplette Remission trotz Schubtherapie) und bei jungen Patientinnen mit Kinderwunsch als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden“.

Bei anhaltenden Schüben wird laut Leitlinie eine Kombinationstherapie oder die Therapie mit Tocilizumab im Konsens empfohlen. Bis auf Eculizumab bei AQP4-IgG-AK-positiven Patienten sind alle Therapien off-label.

Als **Behandlungsstandard** ist **Rituximab** zu benennen. Dafür gibt es folgende Argumente:

1. Die Depletierung der zirkulierenden CD20-positiven Zellen erwies sich sowohl theoretisch als auch empirisch als wirksames Instrument gegen die schubförmige Krankheitsaktivierung. Pathogenetisch ist die NMOSD (im Gegensatz zur MS) eine systemische Erkrankung. Der Effekt von Rituximab ist systemisch.
2. Selbst wenn es auch bis jetzt keine randomisierte Doppelblindstudie gibt, weisen Fallserien sowie die Erfahrungen in Fachkliniken und -abteilungen auf die Effektivität in der Verhinderung weiterer Schübe.
3. Rituximab ist seit 1997 in klinischer Anwendung (in der Onkologie). Risiken und Nebenwirkungen sind gut bekannt – zudem sind im Vergleich zu den klassischen Immunsuppressiva (MMF und AZA) wie auch zu den anderen monoklonalen Antikörpern die Nebenwirkungen geringer.
4. Die Kosten halten sich im Rahmen.
5. Die Behandlung soll bereits nach der ersten Manifestation der NMOSD einsetzen, um möglichst einen weiteren Schub zu verhindern. Bei NMOSD ist im Gegensatz zur Multiplen Sklerose die Remissionstendenz nach einem Schub gering. Unbehandelt kommt es bei mehreren Schüben zu einer schnellen Zunahme der Behinderung, zum Beispiel Erblindung oder ausgeprägte Querschnittssymptomatik.
6. Die Therapiedurchführung mit Laborkontrollen ist relativ einfach.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 05.01.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Die neueren Wirkstoffe wie Eculizumab und Tocilizumab sind wesentlich teurer, aber wohl nicht besser. Rituximab kann derzeit in Deutschland als Standardpräparat bei NMOSD (und bei MOG-positiver Enzephalomyelitis) gelten.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Wichtig ist die klare Feststellung, ob die Kriterien der NMOSD vorliegen. Diese sind in der Leitlinie 030-050 gut dargestellt (1).

Die Bestimmung der IgG-Autoantikörper gegen den Wasserkanal der Astrozyten „Aquaporin“ (AQP4-IgG-AK) ist wichtig. Bei Beginn einer Immuntherapie der NMOSD sollen die Krankheitsaktivität und der AQP4-IgG-Antikörperstatus berücksichtigt werden (Konsens-Empfehlung der Leitlinie).

Sollte dennoch ein weiterer Schub auftreten, so kann bei AQP4-IgG-AK-positiven Patienten auf Eculizumab, Tocilizumab oder eine Kombinationstherapie umgestellt werden. Bei AQP4-IgG-AK-negativen Patienten werden Tocilizumab, MMF oder AZA, ggf. auch eine Kombinationstherapie empfohlen. Die jeweiligen Entscheidungen werden individuell festgelegt, sie sind aber nicht grundsätzlich verschieden.

Literatur

1. Hemmer B. et al.; Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.): Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-050LG.html> (letzter Zugriff: 3. Januar 2022). S2k-Leitlinie, AWMF-Register-Nummer: 030/050; Stand: September 2021.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-430

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Wir beantworten wie folgt:

Inhaltlich nimmt die hier vorgelegte Beschreibung der Behandlungsstandards vollumfänglich die im Mai 2021 veröffentlichte S2k-Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ (AWMF-Registernummer: 030/050) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie) (Online: www.dgn.org/leitlinien) zur Grundlage; ergänzt um aktuelle Entwicklungen.

1. Allgemeines und Hintergrund zur NMOSD

Unter den *Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD)* [1] versteht man eine autoimmun entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die unterschiedliche neuroanatomische Areale betrifft, aber auch Überschneidungen mit anderen (neurologischen) Autoimmunerkrankungen bietet. So tritt die NMOSD häufig gemeinsam mit Kollagenosen wie dem Sjögren Syndrom oder dem Lupus erythematodes auf [2].

Von der Entzündung betroffen sind vor allem die Sehnerven (N. opticus), das Rückenmark (Myelon) und der Hirnstamm (hier vor allem die „Area postrema“). In der klassischen Form, der *Neuromyelitis optica (NMO)*, historische Bezeichnung: Devic-Syndrom), sind die Sehnerven und das Rückenmark gleichzeitig oder sequenziell

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

betroffen.

Die NMOSD ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen der Multiplen Sklerose (MS), die ebenfalls durch entzündliche Läsionen im ZNS charakterisiert ist. Die NMOSD ist aber wesentlich seltener als die MS. Die Prävalenz der Erkrankung in Europa liegt bei 1-2/100.000, wobei die zur Verfügung stehenden Daten eine große Spannweite zeigen [3, 4]. Möglicherweise auch durch die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten bedingt, scheint die Prävalenz der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten anzusteigen [4].

In Deutschland fehlen Daten zur Prävalenz und Inzidenz, es sind schätzungsweise 1.500 bis 2.500 Menschen erkrankt. Frauen sind sehr viel häufiger als Männer betroffen (ca. 9:1). Der Erkrankungsbeginn liegt zwischen dem 30. bis 40. Lebensjahr, Erstmanifestationen im Kindesalter und auch im sehr hohen Alter (über 60-80 Jahre) kommen jedoch auch vor. Mindestens 90% der Patienten haben einen schubförmigen Verlauf, dennoch sind auch monophasische Verläufe beschrieben, die möglicherweise aber auch sehr langen (jahrelangen) schubfreien Intervallen geschuldet sind. Progrediente Verläufe wie bei der MS werden jedoch nicht beobachtet [5].

Die Entdeckung des spezifischen Autoantikörpers gegen Aquaporin-4 (Aquaporin-4-Antikörper, AQP4-Ak, früher auch NMO-IgG) im Serum von NMO-Patienten und pathophysiologische Erkenntnisse zur NMOSD führten dazu, die NMO als eigenständige Erkrankung anzusehen und von der MS klar abzugrenzen [6, 7].

Aquaporin-4-Antikörper können bei ca. 80% der Patienten mit einer klinischen Verdachtsdiagnose einer NMOSD nachgewiesen werden. Der Aquaporin-4-Antikörper Status ist (daher) auch wesentlicher Bestandteil der aktuellen Diagnosekriterien [8], die zwischen einer Aquaporin-4-Ak positiven und Aquaporin-4-Ak negativen NMOSD unterscheiden. Gemäß diesen Kriterien [8] kann bei Nachweis von Aquaporin-4-Ak (mittels eines zellbasierten Testverfahrens) und zusätzlich einer typischen klinischen Manifestation frühzeitig – also auch schon nach dem ersten Schub - die Diagnose einer NMOSD gestellt werden. Bei fehlendem Nachweis von Aquaporin-4-Ak sind zusätzliche klinische Kriterien und Merkmale in der Magnetresonanztomographie (MRT) gefordert, um die Diagnose einer Antikörper-negativen NMOSD stellen zu können.

Die Schubfrequenz kann insbesondere bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD und im ersten Jahr hoch sein (Auftreten von Schubclustern), allerdings können zwischen einzelnen Schüben auch viele Jahre liegen [5, 9]. Die Schübe bilden sich oft unzureichend zurück und führen so zu einer Akkumulation von Behinderung mit deutlichen Beeinträchtigungen (u.a. Erblindung, Verlust der Gehfähigkeit, schwere Hirnstammsyndrome). Frühere Daten zeigen eine Mortalität bis zu 30%, Auswertungen von Daten aus dem deutschen NEMOS Register¹ von 2010

¹ 2008 wurde von interessierten Experten in Deutschland die Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) gegründet und seither ein deutschlandweites Register aufgebaut, in welchem neben NMOSD-Patienten inzwischen auch Patienten mit einer so genannten MOGAD (MOG-IgG assoziierte Erkrankungen) erfasst werden (<https://nemos-net.de/>). An diesem Register nehmen

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

ergaben eine Mortalität von 6% in Deutschland [5]. Daten aus Schweden und China legen nahe, dass die Mortalität unter immunsuppressiver Therapie niedriger ist [4, 10]. Daher ist – unabhängig von Antikörperstatus- und Titer - neben der intensiven Schubtherapie die Prävention neuer Schubereignisse das wesentliche Ziel der NMOSD Therapie.

2. Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassend ist der Behandlungsstandard der Aquaporin-4-Antikörper positive Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen in Deutschland für die ...

a. Schubtherapie:

Schubtherapie mit Hochdosis-Methylprednisolon (IVMP) (in der Regel mit verlängertem oralen Ausschleisschema bis zu einem Zeitraum von 3 Monaten) und ggf. rasch eskalierend oder primär Plasmapherese (PLEX) oder Immunadsorption (IA).

Begründung Schubtherapie

Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien für die Behandlung von Schüben bei der NMOSD. Die Schubtherapie der NMOSD lehnt sich grundsätzlich an die Therapieprinzipien der Schubtherapie der MS an. Zum Einsatz kommen die hochdosierte intravenöse Behandlung mit Glukokortikoiden und Aphereseverfahren (Plasmapherese/Immunadsorption). Es gibt gute Evidenz, dass die frühe Behandlung eines NMOSD-Schubs entscheidend für das Therapieansprechen ist; bereits wenige Tage Verzögerung vermindern das therapeutische Ansprechen. Dies wird durch Auswertungen aus dem NEMOS Register gut belegt [11, 12]. Es wird daher empfohlen, dass die Therapie eines NMOSD-Schubs so früh wie möglich nach Schubbeginn erfolgen soll.

Die Wirksamkeit einer hochdosierten intravenösen Steroidtherapie (an fünf aufeinanderfolgenden Tagen je 1.000 mg Methylprednisolon/Tag) konnte in mehreren Fallserien und Kohortenuntersuchungen gezeigt werden [13]. Der Zulassungsstatus von intravenös zu verabreichendem Methylprednisolon lässt eine *on label* Behandlung des NMOSD-Schubes zu. Es ist daher gängige Praxis und Leitlinienempfehlung, als Ersttherapie eines NMOSD-Schubs eine hochdosierte Glukokortikoidtherapie (1.000 mg Methylprednisolon i.v. / Tag über 5 Tage) einzusetzen. Daten

deutschlandweit an über 50 Standorten Kliniken und Praxen teil. Es werden u.a. Daten zur Erstmanifestation, Diagnose, Verlauf, Begleiterkrankungen und Therapien erfasst. Im Rahmen dieses Registers werden derzeit wahrscheinlich ca. 30 % der Patienten mit NMOSD in Deutschland überblickt, und es sind bereits mehrfach Auswertungen zu Therapien bei NMOSD erfolgt. Stand 6/2021 sind über 600 Patienten im Register eingeschlossen.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

zum Nutzen einer oralen Ausschleichphase mit Steroiden liegen nicht vor. Zur Rezidivprophylaxe ist es jedoch gängige Praxis, eine orale Ausschleichphase anzuschließen.

Der Einsatz einer Apheresetherapie als Ersttherapie ist insbesondere bei Patienten erfolgreich, die bereits bei früheren Erkrankungsschüben gut auf eine Plasmapherese / Immunadsorption angesprochen haben oder die eine Myelitis haben. Es ist daher gängige Praxis und Leitlinienempfehlung, bei gutem Ansprechen auf eine Apheresetherapie bei früheren Erkrankungsschüben und / oder einer Myelitis die Plasmapherese / Immunadsorption als Ersttherapie eines Erkrankungsschubs einzusetzen. Auch als Zweitlinientherapie bei nicht ausreichender Besserung oder weiterer Verschlechterung der neurologischen Symptomatik wird in der Regel frühzeitig – teilweise bereits unter noch laufender Steroidtherapie - eine Apheresetherapie (Plasmapherese oder Immunadsorption, fünf bis sieben Zyklen) durchgeführt.

Die Wirksamkeit der Aphereseverfahren in der Behandlung von NMOSD-Schüben wurde in retrospektiven Fallserien und einer größeren Kohortenstudie gezeigt [11, 12, 14-18]. Bisher konnte keine Überlegenheit für eines der beiden eingesetzten Aphereseverfahren gezeigt werden. Ein früher Beginn der Apheresetherapie ist mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert; bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Therapieansprechen verringern [12]. Es wird daher bei nicht ausreichender Besserung der neurologischen Symptomatik der zweite Behandlungszyklus als Apheresetherapie ohne Therapiepause an den ersten Behandlungszyklus angeschlossen.

b. Langzeittherapie

Zur Verhinderung weiterer Schübe wird eine Immuntherapie in der Regel und vor allem bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD bereits nach dem ersten Schub initiiert und langfristig eingesetzt. Die bisher leitliniengerechte *first line*-Immuntherapie zur Schubprophylaxe ist aufgrund langfristiger Erfahrung eine Behandlung mit Rituximab oder - in Einzelfällen - auch mit Azathioprin (AZA) oder Mycophenolatmofetil (MMF). Es handelt sich dabei aber um *off label* Arzneimitteltherapien (*off-label use*; OLU).

In der Regel werden diese Therapien als Monotherapien eingesetzt. Initial - in den ersten 3-6 Monaten - erfolgt eine überbrückende Therapie mit oralen Steroiden, um erneute Schübe in den ersten Monaten nach Diagnosestellung bzw. nach einem Erkrankungsschub zu verhindern, da eine gewisse Wirklatenz bei allen langfristigen Immuntherapien besteht. Die Therapie mit Rituximab kann in Einzelfällen auch längerfristig mit klassischen Immunsuppressiva (AZA, MMF oder auch Methotrexat) kombiniert werden; hierzu gibt es Erfahrungen vor allem aus der Rheumatologie.

Seit 2019 ist zudem Eculizumab (Soliris®) bei Erwachsenen mit Aquaporin-4-Antikörper positiver NMOSD ab dem zweiten Erkrankungsschub zugelassen und wird bisher (Stand 12/2021) vor allem bei hochaktivem Verlauf bzw. nach Therapieversagen auf eine Erstlinientherapie eingesetzt. Eculizumab kann als Monotherapie oder in

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Kombination mit klassischen Immunsuppressiva eingesetzt werden. Im Juni 2021 wurde außerdem Satralizumab (Enspryng®) zur Behandlung der Aquaporin-4-Antikörper positiven NMOSD ab dem ersten Schub bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Satralizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit klassischen Immunsuppressiva eingesetzt werden. Im November 2021 erhielt Inebilizumab eine Zulassungsempfehlung als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Aquaporin-4-Antikörper positiver NMOSD. Der Stellenwert der neuen therapeutischen Antikörper mit Bezug auf Behandlungsstandards und die Versorgungspraxis, insbesondere von Satralizumab und Inebilizumab, ist jedoch noch offen.

Begründung Immuntherapie

Die NMOSD geht in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einher. Auch Patienten mit spätem Erkrankungsbeginn (late onset > 50 Jahre und very late onset > 75 Jahre) können einen schweren Verlauf haben und zeigen ebenfalls eine schlechtere Remission nach Schüben [11, 19]. Es ist daher üblich, die NMOSD in jedem Alter bereits nach dem ersten Schubereignis vorbeugend zu therapieren. Dies gilt insbesondere für Aquaporin-4-Ak positive Patienten. Da je nach Immuntherapie mit einer Wirklatenz von bis zu einigen Monaten zu rechnen ist, wird in der Anfangsphase der Schubprophylaxe häufig eine orale Steroidtherapie kombiniert.

Bis 2019 gab es zur Behandlung der NMOSD keine zugelassenen Arzneimitteltherapien; alle eingesetzten Medikamente wurden *off-label* eingesetzt. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD basierten auf prospektiven und retrospektiven Fallserien, Expertenmeinung sowie Fallberichten, und schlossen in der Regel Aquaporin-4-Ak- positive und -negative Patienten ein.

In den letzten 15 Jahren wurde neben AZA und MMF vor allem der monoklonale anti-CD20-Antikörper Rituximab angewendet. Auswertungen aus dem NEMOS Register von 2008 bis 2012/2013 belegen die Wirksamkeit von Rituximab [20] im deutschen Patientenkontext, wie es auch weitere Registerstudien aus der internationalen Literatur zeigen. Aufgrund der sehr guten Erfahrungen gilt Rituximab in Deutschland bisher als Therapiestandard der Erstlinientherapie bei der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD. In aktuellen Auswertungen des NEMOS Netzwerkes (zuletzt im Sommer 2021) konnte Rituximab als das am häufigsten eingesetzte Therapeutikum bei (Aquaporin-4-Ak positiver) NMOSD identifiziert werden (Daten bisher unveröffentlicht). 2020 wurden erstmals für die Aquaporin-4-Ak positive NMOSD die deutlichen positiven Effekte einer Intervalltherapie mit Rituximab bezüglich des Auftretens von Schüben auch in einer plazebokontrollierten prospektiven Studie in Japan belegt [21]. Ggf. wird diese Studie zur Zulassung der Substanz für die NMOSD-Therapie in Japan führen.

Zusätzlich gibt es Fallserien und eine offene randomisierte Phase II Studie (Vergleichsstudie mit AZA) [22] zum Einsatz des gegen den Interleukin-6 Rezeptor gerichteten monoklonalen Antikörpers Tocilizumab in der Therapie der therapierefraktären oder hoch-aktiven NMOSD, die positive Effekte mit Reduktion von Schüben bei der NMOSD gezeigt haben: Daher wird Tocilizumab in den letzten Jahren zunehmend in der Zweitlinientherapie bei der NMOSD

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

eingesetzt [23, 24].

Diese Therapien (Rituximab, AZA, MMF und Tocilizumab) sind jedoch alle *off-label*, und es liegen insbesondere im direkten Vergleich der Wirksamkeit zwischen den OLU-Substanzen Rituximab und Tocilizumab keine Daten aus randomisierten doppelblinden Studien vor.

Unter Nutzung der erleichterten Studien- und Zulassungsbedingungen sogenannter *orphan drugs* wurden in den letzten Jahren nun mehrere neue Immuntherapien der NMOSD in plazebokontrollierten Phase III Studien evaluiert. In diesem Rahmen wurden 2019/2020 vier randomisierte kontrollierte doppelblinde prospektive international-multizentrische Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen *Eculizumab* (ein Komplementinhibitor), *Inebilizumab* (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter B-Zell-depletierender Antikörper) und *Satralizumab* (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-On Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression gegen Plazebo verglichen worden sind [25-28]. In allen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht (Zeit bis zum Auftreten eines ersten Schubs signifikant besser), und in Deutschland erhielt Soliris® (*Eculizumab*) im August 2019 eine Nachzulassung für die Therapie der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf ab dem zweiten Schub. Im Juni 2021 wurde *Satralizumab* zur Behandlung der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD ab dem 12. Lebensjahr zugelassen (*Enspryng*®). Schließlich erhielt auch *Inebilizumab* im November 2021 in gleiche Indikation eine Zulassungsempfehlung als Monotherapie für die Behandlung Erwachsener (mutmaßlich *Uplizna*®), ist aber noch nicht final zugelassen bzw. marktverfügbar (Stand: 12/2021). Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten sind noch begrenzt. Weiterhin ist kein Medikament für die Aquaporin-4-Ak *negative* NMOSD zugelassen.

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Aus pathophysiologischen Überlegungen ist davon auszugehen, dass *Eculizumab* nicht auf begleitende andere Autoimmunerkrankungen wie Kollagenosen wirkt und keinen Einfluss auf die Bildung von Aquaporin-4-Ak hat, sodass sich diese im Verlauf unter Therapie nicht verändern.

Eculizumab hat in einer offenen Pilot-Studie und einer multizentrischen plazebokontrollierten Phase III Studie eine hoch signifikante Reduktion der Schubrate bei Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD Patienten gezeigt. Zusätzliche immunsuppressive Ko-Medikationen waren in der Phase III Studie (Zulassungsstudie) erlaubt [26]. In der offenen Verlängerungsstudie zeigte sich eine anhaltende Wirksamkeit [27].

Eculizumab ist sowohl als Monotherapie als auch add-on zu einer bestehenden immunsuppressiven Therapie (z.B. AZA) zugelassen. Es wird als intravenöse Infusion verabreicht, beginnend mit einer vierwöchigen Induktionsphase (900 mg *Eculizumab* einmal wöchentlich), an die sich die Erhaltungsphase (1.200 mg *Eculizumab* in Woche 5 und dann alle 14 ± 2 Tage) anschließt. Basierend auf den Zulassungsstudien und der Expertenmeinung der deutschen Leitliniengruppe sollten Patienten mit Aquaporin-4-Ak positiver schubförmiger NMOSD mit *Eculizumab* nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität und möglicher Therapiealternativen behandelt werden. Insbesondere vorbehandelte NMOSD-Patienten mit anhaltender Schubaktivität kommen für eine Behandlung mit Eculizumab infrage. Damit wird Eculizumab als Zweitlinientherapie eingestuft. Anwendungsdaten nach Zulassung in Deutschland sind begrenzt und zeigen - unter Berücksichtigung, dass nicht alle Patienten in Registern erfasst werden - einen eher zurückhaltenden Einsatz (im NEMOS Register sind 2 Jahre nach Zulassung weniger als 30 Eculizumab-Therapien erfasst; Daten nicht veröffentlicht).

Satralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-Interleukin-6 (IL-6) Rezeptor-Antikörper. Vom bekannten anti-IL-6 Rezeptor Antikörper Tocilizumab unterscheidet sich Satralizumab im Metabolismus bzw. der Pharmakokinetik: Durch veränderte Eigenschaften im intrazellulären „Antikörper-Recycling“ hat Satralizumab eine verlängerte Halbwertszeit. Durch die IL-6 Rezeptorblockade werden die IL-6 vermittelten Entzündungskaskaden bei der NMOSD inhibiert und u.a. auch die Differenzierung von B-Zellen in Antikörper-produzierende Plasmablasten vermindert. Eine anti-IL6-Rezeptor Therapie wird auch erfolgreich bei anderen vor allem rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt und kann sich somit positiv auf mögliche begleitende Autoimmunerkrankungen bei der NMOSD auswirken.

Zwei Phase-III-Studie haben gezeigt, dass sich das Schubrisiko für NMOSD Patienten durch Satralizumab signifikant verringert. In einer Studie wurde Satralizumab dabei als Monotherapie eingesetzt und mit Placebo verglichen [28] und in einer weiteren in Kombination mit einer bestehenden immunsuppressiven Therapie verabreicht [29]. Diese Studien haben auch Aquaporin-4-Ak negative Patienten eingeschlossen, allerdings in so geringer Zahl, dass eine abschließende Beurteilung einer Wirksamkeit nicht möglich war. In der offenen Verlängerungsstudie zeigte sich bei Aquaporin-4-Ak positiven Patienten eine anhaltende Wirksamkeit [30].

Satralizumab ist die erste subkutane Behandlungsoption der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD. Nach einer Aufdosierungsphase (Woche 0, 2 und 4) wird es einmal alle 4 Wochen durch den behandelnden Arzt oder selbständig durch die Patienten verabreicht (jeweils 120 mg). Es kann als Monotherapie oder in Kombination mit einem Immunsuppressivum angewendet werden. Es ist das erste zugelassene Therapeutikum für jugendliche NMOSD-Patienten ab 12 Jahren in der EU. Die Zulassung lässt den Einsatz von Satralizumab (im Gegensatz zum Eculizumab) bereits nach Diagnosestellung nach dem ersten Erkrankungsschub bei Nachweis von Aquaporin-4-Ak zu. Anwendungsdaten nach Zulassung in Deutschland liegen bislang nicht vor.

Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich wie Rituximab gegen B-Zellen richtet. Inebilizumab bindet an das Lymphozytenantigen CD19, das sich wie CD20 auf Zellen der B-Zell-Reihe findet, jedoch mit einer im Vergleich zu CD20 breiteren Expression. So kann Inebilizumab auch die CD20-negativen, aber CD19-positiven, Ak-sezernierenden Plasmablasten und Plasmazellen erreichen, die unter Therapie mit Rituximab persistieren.

In der im Vergleich unter allen neuen Immuntherapeutika größten Phase III Studie zeigte Inebilizumab ebenfalls eine hoch signifikante Reduktion der Schubrate gegenüber Placebo [25]. Daten aus der offenen Verlängerungsstudie von 75 Patienten, die über 4 Jahre behandelt wurden, zeigen dabei anhaltende Effekte [31]

Inebilizumab wird als Infusion verabreicht. Nach einer Induktion (300 mg an Tag 1 und Tag 15) wird eine Erhaltungsdosis von

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

300mg alle sechs Monate verabreicht. Zur Zulassung empfohlen ist die Behandlung Erwachsener mit Aquaporin-4-Ak positiver NMOSD als Monotherapie.

Direkte Vergleichsstudien zwischen Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab einerseits und der neuen Immuntherapeutika mit den bisherigen Standards (v.a. Rituximab) andererseits existieren nicht. Eine kürzlich erschienene *Network-Metanalyse* (unter Berücksichtigung der Daten aus den Zulassungsstudien und ohne Berücksichtigung von Rituximab) bescheinigt allerdings Eculizumab unter den neuen Therapeutika die höchste Wirksamkeit bzgl. der Schubratenreduktion [32]. Zudem liegen kaum Erfahrungen für Satralizumab oder Inebilizumab als Erstlinientherapie direkt nach Diagnosestellung vor, da nur ein kleiner Teil der Patienten in den Studien ohne Vortherapie war bzw. nach dem ersten Schub eingeschlossen wurde.

Aus der Sicht der Arzneimittelbewertung gab es für Eculizumab zum Zeitpunkt der Zulassung kein Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie (da alle bisher genutzten in der Indikation nicht zugelassen sind). Auch für Satralizumab gab es zum Zeitpunkt der Bewertung, streng genommen, keine zweckmäßige medikamentöse Vergleichstherapie, da Eculizumab erst für die NMOSD-Behandlung ab dem zweiten Schub zugelassen ist. Das Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Inebilizumab wäre daher, rein nach Zulassungsstatus, Satralizumab und hier vor allem die Daten aus der Monotherapiestudie relevant.

3. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Mit der Verfügbarkeit von Eculizumab als erster für die Schubprophylaxe der NMOSD zugelassener Substanz sind die bis zu diesem Zeitpunkt rein auf einem OLU basierenden Behandlungspfade und Gepflogenheiten wieder neu im Fluss [33]. Grundsätzlich festzuhalten ist jedoch weiterhin an zwei Prämissen der NMOSD-Intervalltherapie:

- **Therapiebeginn:** Die schubprophylaktische Therapie sollte bereits nach dem ersten Schub begonnen werden, insbesondere bei Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD Patienten - ggf. sogar mit einer überlappend ausschleichenden oralen Steroidtherapie.
- **Dauer der Therapie:** Insgesamt gibt es bis auf Einzelfallberichte keine Erfahrungen mit Absetzen von Immuntherapien bei NMOSD Patienten nach jahrelanger Schubfreiheit. Die Immuntherapie sollte daher insbesondere bei Aquaporin-4-Ak positiver NMOSD dauerhaft fortgeführt werden unter Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Bezüglich der Auswahl der angewendeten Medikamente und Therapiefaden ist ein bis 2019/20 geltender Standard von der Situation zu unterscheiden, die sich durch die nun erfolgte Zulassung von Medikamenten ergibt. Daten und Studien zu Therapiesequenzen bzw. Wechseln bei NMOSD liegen nur begrenzt vor, und die Empfehlungen basieren im Wesentlichen auf Expertenmeinung.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Der Behandlungsstandard bis 2019/20 ist in den DGN-Leitlinien [34] wie folgt festgehalten (siehe Abbildung): Rituximab ist bei der Behandlung der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD und der Aquaporin-4-Ak negativen NMOSD mit schweren Schüben das Medikament der ersten Wahl; insbesondere bei Ak-negativen Fällen kann ansonsten mit klassischen Immunsuppressiva wie AZA oder MMF behandelt werden. Bei anhaltender Schubaktivität unter bestehender Therapie oder Nebenwirkungen soll ein Therapiewechsel erfolgen. Bei Vortherapie mit AZA / MMF sollte eine Umstellung auf Rituximab oder Tocilizumab erfolgen, eine Therapie mit Eculizumab kann ebenso (bei Aquaporin-4-Ak positiven Patienten) bei hoher Schubfrequenz erfolgen. Bei Vortherapie mit Rituximab sollte bei anhaltender Krankheitsaktivität eine Umstellung auf Eculizumab (Aquaporin-4-Ak vorausgesetzt) oder Tocilizumab oder Kombinationstherapien erfolgen. Bei anhaltenden Schüben (unter Rituximab, Eculizumab, Tocilizumab) können Kombinationstherapien zum Einsatz kommen oder auch zusätzlich eine intermittierende Apheresetherapie erfolgen.

Patienten mit NMOSD, die einen stabilen Erkrankungsverlauf und gute Verträglichkeit unter einer „Off-label“-Therapie aufweisen, sollten nicht umgestellt werden.

Spätestens mit der Zulassung von Satralizumab, das ab dem ersten Schub der Erkrankung anwendbar ist, werden sich nun in den Behandlungspfaden der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD Änderungen ergeben müssen, da rein formal eine Behandlung im bisherigen OLU außerhalb von Selektivverträgen nur noch schwierig umzusetzen sein wird (Haftungs- und Regressrisiken). Aus rein medizinischer Sicht ist dabei weiter an der Empfehlung festzuhalten, einen Patienten, der mit einem OLU-Medikament stabil eingestellt ist, nicht aus rein formalen Gründen auf ein zugelassenes Medikament umzustellen, denn die Evidenz, dass die bisher im OLU angewendeten Medikamente ausreichend wirksam sein können, ist stark.

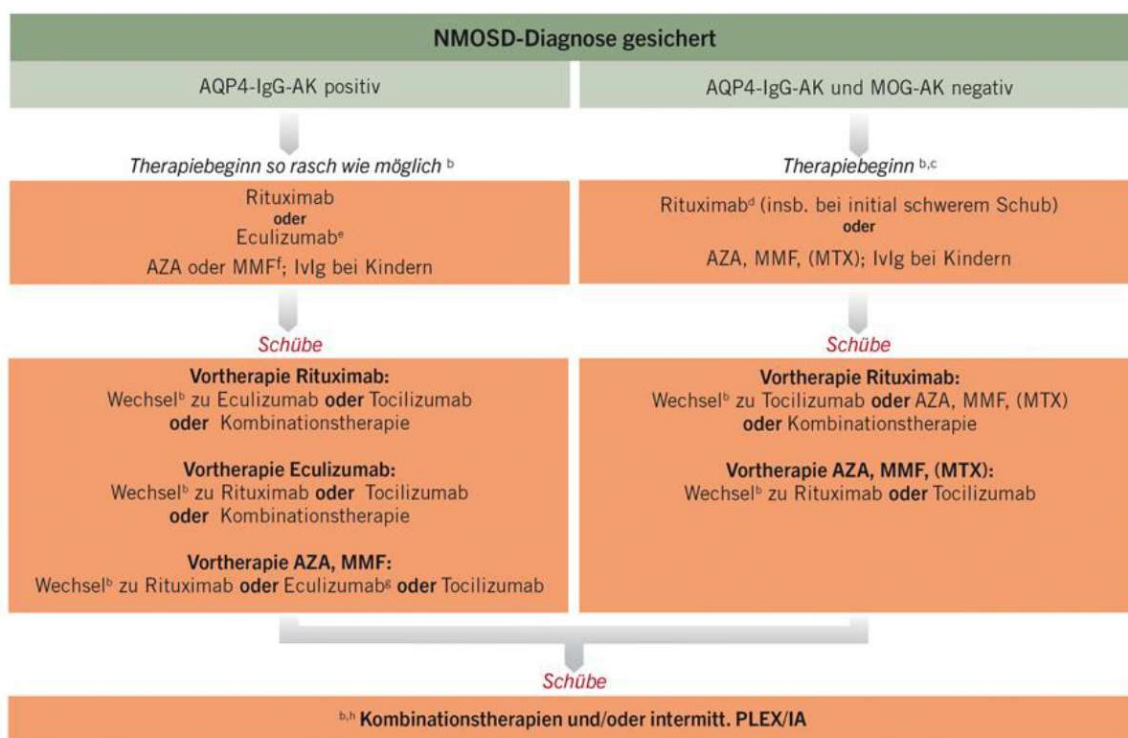
Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

Abb. Schubprophylaktische Therapie der NMOSD 2021/20 gemäß DGN-Leitlinie ([34] Fußnoten siehe dort.)



Darüber hinaus wird hinsichtlich der neu zugelassenen Medikamente aus medizinischer Sicht ein eingleisiger Behandlungspfad der Aquaporin-4-Ak positiven NMOSD für die Zukunft wenig wahrscheinlich sein, weil bezüglich der Wirksamkeit (Schubreduktion) alle neuen Substanzen hoch wirksam sind, ein direkter head-to-head Vergleich aber fehlt. Die Therapiewahl wird sich medizinisch daher an den folgenden Kriterien orientieren:

Bei der **Wahl des Immuntherapeutikums** werden zukünftig folgende Faktoren in die Entscheidung einfließen:

1. Aktivität (Schubhäufigkeit, Schubschwere und Remissionsgrad nach Schubtherapie) der Erkrankung:

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

- ✓ bei hoher Aktivität, schwerem Schub: Eculizumab (ab 2. Schub) ² Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab
- ✓ schneller Wirkungseintritt notwendig: Eculizumab (ab 2. Schub; ggf. im Sinne einer Induktionstherapie mit Wechsel auf andere Immuntherapeutika nach Stabilisierung im Verlauf)

2. Versagen von Vortherapien:

- *Vortherapie AZA*: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab; im Einzelfall auch MMF oder intravenöse Immunglobuline (IvIg)
- *Vortherapie MMF*: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab; im Einzelfall auch AZA oder intravenöse Immunglobuline (IvIg)
- *Vortherapie Rituximab*: Eculizumab (ab 2. Schub), Satralizumab / Tocilizumab
- *Vortherapie Satralizumab / Tocilizumab*: Eculizumab (ab 2. Schub); Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab
- *Vortherapie Eculizumab*: Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab / Satralizumab / Tocilizumab

3. Langzeitdaten und -Erfahrung, Langzeitsicherheit > 10 Jahre: Liegen vor allem für AZA, MMF, Rituximab, vor.

- AZA, MMF: erhöhte Risiken für Tumorerkrankungen (insbesondere Haut) bei Langzeit-Behandlung
- Rituximab: bisher keine Signale für Tumorerkrankungen bei Behandlung > 10 Jahre, Risiko für Hypogammaglobulinämien (und Infekte?) erhöht.
- Tocilizumab: wenig Langzeitdaten bei NMOSD
- Satralizumab, Eculizumab: wenig Langzeitdaten bei NMOSD
- Inebilizumab (bei Zulassung): Hypogammaglobulinämie (Infekte?), wenig Langzeitdaten bei NMOSD

4. Begleiterkrankungen berücksichtigen (Mitbehandlung oder auch Verschlechterung):

- z.B. Kollagenosen: eher B-Zell Therapie (Rituximab, Inebilizumab (bei Zulassung)); anti-IL6R Therapie (Tocilizumab, Satralizumab)
- z.B. Myasthenia gravis: eher Rituximab; Eculizumab (ab 2. Schub)

5. Kinderwunsch / gebärfähige Frauen:

- Rituximab, AZA (zu beiden liegen Erfahrungen vor)

6. Alter:

- < 12 Jahre: IvIg, Rituximab, AZA (alle OLU)

² Trennung mit „/“: alphabetische Reihenfolge ohne inhaltliche Wertung; Trennung mit „;“: Reihenfolge in abnehmender inhaltlicher Präferenz

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

➤ ≥ 12 Jahre bis 18 Jahre: Satralizumab

7. Psychosoziale und patientenindividuelle Faktoren, die die Therapieadhärenz beeinflussen könnten:

- ✓ oral (Azathioprin) versus subkutan (Satralizumab) versus hoch (Eculizumab, Tocilizumab) oder niederfrequent (Inebilizumab (bei Zulassung) / Rituximab) intravenös

Für die Aquaporin-4-Antikörper negative NMOSD wird der in der DGN-Leitlinie [34] beschriebene Behandlungsstandard im *Off-label Use* auch zukünftig aktuell bleiben.

Literatur:

- [1.] Jarius S, Paul F, Weinshenker BG, Levy M, Kim HJ, Wildemann B. Neuromyelitis optica. Nat Rev Dis Primers. 2020 Oct 22;6(1):85. doi: 10.1038/s41572-020-0214-9. PMID: 33093467.
- [2.] Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zéphir H, Moder K, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. Arch Neurol. 2008 Jan;65(1):78-83. doi: 10.1001/archneurol.2007.17. PMID: 18195142.
- [3.] Papp V, Magyar M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, Jacob A, Kira JI, Leite MI, Marignier R, Miyamoto K, Palace J, Saiz A, Sepulveda M, Sveinsson O, Illes Z. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. Neurology. 2021 Jan 12;96(2):59-77. doi: 10.1212/WNL.0000000000011153. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33310876; PMCID: PMC7905781.
- [4.] Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. Neurology. 2019 Jul 9;93(2):e181-e189. doi: 10.1212/WNL.0000000000007746. Epub 2019 Jun 6. Erratum in: Neurology. 2019 Oct 8;93(15):688. PMID: 31171648; PMCID: PMC6656652.
- [5.] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Etrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Bergh FT, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Münch C, Winkelmann A, Zettl U UK, Metz I, Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. J Neuroinflammation. 2012 Jan 19;9:14. doi: 10.1186/1742-2094-9-14. PMID: 22260418; PMCID: PMC3283476.
- [6.] Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004 Dec 11-17;364(9451):2106-12. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X. PMID: 15589308.
- [7.] Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J Exp Med. 2005 Aug 15;202(4):473-7. doi: 10.1084/jem.20050304. Epub 2005 Aug 8. PMID: 16087714; PMCID: PMC2212860.
- [8.] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S,

Kontaktdaten*Deutsche Gesellschaft für Neurologie***Indikation gemäß Beratungsantrag**

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

- Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinschenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26092914; PMCID: PMC4515040.
- [9.] Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Abe M, Ishii T, Aoki M. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 Nov 22;7(1):e640. doi: 10.1212/NXI.0000000000000640. PMID: 31757816; PMCID: PMC6935841.
- [10.] Du Q, Shi Z, Chen H, Zhang Y, Wang J, Qiu Y, Zhao Z, Zhang Q, Zhou H. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Jun 13. doi: 10.1002/acn3.51404. Epub ahead of print. PMID: 34120408.
- [11.] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Krumbholz M, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Winkelmann A, Marouf W, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; Neuromyelitis Optica Study Group. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):206-16. doi: 10.1002/ana.24554. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26537743.
- [12.] Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Krumbholz M, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl UK, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018 Sep 26;5(6):e504. doi: 10.1212/NXI.0000000000000504. PMID: 30345331; PMCID: PMC6192689.
- [13.] Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida K, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo K, Mizusawa H, Murai H, Kira J. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1337-48. doi: 10.1177/1352458515617248. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26564994.
- [14.] Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2009 Apr;15(4):487-92. doi: 10.1177/1352458508100837. PMID: 19324982.
- [15.] Bonnan M, Cabre P. Improvement to baseline after plasma exchange in spinal attacks associated with neuromyelitis optica. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015 Dec 24;1:2055217315622794. doi: 10.1177/2055217315622794. PMID: 28607710; PMCID: PMC5408720.
- [16.] Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, Cabre P. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Apr;89(4):346-351. doi: 10.1136/jnnp-2017-316286. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29030418.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Neurologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind

- [17.] Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, Gold R, Yoon MS, Haghikia A. Immunoabsorption in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016 Jul;9(4):281-6. doi: 10.1177/1756285616646332. Epub 2016 May 15. PMID: 27366234; PMCID: PMC4916525.
- [18.] Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Prayoonwiwat N. Beneficial effect of plasma exchange in acute attack of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2018 Feb;20:115-121. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.010. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29414283.
- [19.] Krumbholz M, Hofstadt-van Oy U, Angstwurm K, Kleiter I, Jarius S, Paul F, Aktas O, Buchholz G, Kern P, Straube A, Kümpfel T. Very late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder beyond the age of 75. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1379-84. doi: 10.1007/s00415-015-7766-8. Epub 2015 May 10. PMID: 25957640; PMCID: PMC4441737.
- [20.] Stellmann JP, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kümpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschnitz C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Young KL, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Zeltner L, Ziemann U, Linker RA, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstadt-van Oy U, Neuhaus O, Zettl U, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C, Kleiter I; NEMOS (Neuromyelitis Optica Study Group). Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Aug;88(8):639-647. doi: 10.1136/jnnp-2017-315603. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28572277; PMCID: PMC5537514.
- [21.] Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, Mori M, Nakashima I, Misu T, Umemura A, Yamamoto K, Sawada H. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):298-306. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30066-1. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32199095.
- [22.] Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, Yang CS, Jia D, Zhang TX, Yuan M, Feng Y, Yang L, Lu W, Yu C, Bennett JL, Shi FD; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3. PMID: 32333897; PMCID: PMC7935423.
- [23.] Ringelstein M, Azyenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, Hellwig K, Ellrichmann G, Stettner M, Chan A, Hartung HP, Kieseier B, Gold R, Aktas O, Kleiter I. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 2015 Jul;72(7):756-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533. PMID: 25985228.
- [24.] Ringelstein M, Azyenberg I, Lindenblatt G, Fischer K, Gahlen A, Novi G, Hayward-Könnecke H, Schippling S, Rommer PS, Kornek B, Zrzavy T, Biotti D, Ciron J, Audoin B, Berthele A, Giglihuber K, Zephir H, Kümpfel T, Berger R, Röther J, Häußler V, Stellmann JP, Whittam D, Jacob A, Kraemer M, Gueguen A, Deschamps R, Bayas A, Hümmert MW, Trebst C, Haarmann A, Jarius S, Wildemann B, Grothe M, Siebert N, Ruprecht K, Paul F, Collongues N, Marignier R, Levy M, Karenfort M, Deppe M, Albrecht P, Hellwig K, Gold R, Hartung HP, Meuth SG, Kleiter I, Aktas O; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Nov 16;9(1):e1100. doi: 10.1212/NXI.0000000000001100. PMID: 34785575; PMCID: PMC8596357.
- [25.] Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, Paul F, Cutter GR, Marignier R,

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>Deutsche Gesellschaft für Neurologie</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>...ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG) seropositiv sind</p>
<p>Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Drappa J, Barron G, Madani S, Ratchford JN, She D, Cimbara D, Katz E; N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. <i>Lancet</i>. 2019 Oct 12;394(10206):1352-1363. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31495497.</p> <p>[26.] Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med</i>. 2019 Aug 15;381(7):614-625. doi: 10.1056/NEJMoa1900866. Epub 2019 May 3. PMID: 31050279.</p> <p>[27.] Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Wang KC, Miller L, Shang S, Sabatella G, Yountz M, Pittock SJ; PREVENT Study Group. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. <i>Ann Neurol</i>. 2021 Jun;89(6):1088-1098. doi: 10.1002/ana.26049. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33586143; PMCID: PMC8248139.</p> <p>[28.] Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet Neurol</i>. 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8. PMID: 32333898; PMCID: PMC7935419.</p> <p>[29.] Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>N Engl J Med</i>. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747. PMID: 31774956</p> <p>[30.] Kleiter I, Traboulsee A, Palace J, Yamamura T, Fujihara K, Saiz A, von Büdingen HC, Stokmaier D, Klingelschmitt G, Bennett JL (2021) Long-term efficacy of satralizumab in aquaporin-4-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Results from the open-label extension periods of SAKuraSky and SAKuraStar. ECTRIMS Meeting 2021, P024</p> <p>[31.] Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, Cimbara D, She D, Drappa J, Katz E. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOMentum trial. <i>Mult Scler</i>. 2021 Oct 1:13524585211047223. doi: 10.1177/13524585211047223. Epub ahead of print. PMID: 34595983.</p> <p>[32.] Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, Royston M, Levy M, Fujihara K, Nakashima I, Tanvir I, Paul F, Pittock SJ. Network Meta-analysis of Food and Drug Administration-approved Treatment Options for Adults with Aquaporin-4 Immunoglobulin G-positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. <i>Neurol Ther</i>. 2021 Nov 13. doi: 10.1007/s40120-021-00295-8. Epub ahead of print. PMID: 34773597.</p> <p>[33.] Held F, Klein AK, Berthele A. Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New? <i>Immunotargets Ther</i>. 2021 Mar 19;10:87-101. doi: 10.2147/ITT.S287652. PMID: 33777853; PMCID: PMC7989551.</p> <p>[34.] Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien</p>