

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (UPLIZNA®)

Horizon Therapeutics GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.07.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOmentum der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD.....	10
Tabelle 1-8: Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs von Satralizumab zu Inebilizumab über den Brückenkompator Placebo.	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-14: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Verabreichung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Adjudication Committee
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AQP	Aquaporin-4
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
LSM	kleinstes quadratisches Mittel
MCS	Mental component score
MMF	Mycophenolat Mofetil
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
NRS	Numerische Bewertungsskala
OLP	Open-label Phase
OR	Odds Ratio
PCS	Physical component score
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCP	Randomisiert-kontrollierte Phase
SE	Standardfehler
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Horizon Therapeutics GmbH
Anschrift:	Joseph-Meyer-Str. 13-15 68167 Mannheim Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Horizon Therapeutics Ireland DAC
Anschrift:	St. Stephen´s Green 70 D02 E2X4 Dublin Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inebilizumab
Handelsname:	UPLIZNA®
ATC-Code:	L04AA47
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42735
Pharmazentralnummer (PZN)	17847166
ICD-10-GM-Code	G36.0
Alpha-ID	I69443 - Demyelinisation bei Neuritis optica I75522 - Devic-Krankheit I3536 - Devic-Syndrom I3534 - Neuroencephalomyelopathia optica I3533 - Neuromyelitis optica I131580 - NMOSD [Neuromyelitis-optica-Spektrum-Krankheit] mit Anti-AQP4 [Aquaporin-4]-Antikörper I3535 - Ophthalmoneuromyelitis

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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	25. April 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

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

In den Beratungsgesprächen am 19.08.2021 mit der Verfahrensnummer 2021-B-178 und am 09.02.2022 mit der Verfahrensnummer 2021-B-430 hat der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) folgende zVT bestimmt:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stimmt grundsätzlich der vom G-BA bestimmten zVT zu.

Nach einer Analyse des Zulassungsstatus und entsprechend der Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA kommen nach Auffassung des pU ausschließlich die Wirkstoffe Satralizumab und Eculizumab als Bestandteil der zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für Inebilizumab in Frage.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Inebilizumab ist „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ wobei nach Auffassung des pU ausschließlich die Wirkstoffe Eculizumab und Satralizumab für Inebilizumab in Frage kommen. Direkt vergleichende Studien von Inebilizumab mit dieser zVT konnten nicht identifiziert werden. Um den Nutzen von Inebilizumab dennoch darzustellen und die bestmögliche Evidenz zu präsentieren, wird die Studie N-MOMentum dargestellt. Zusätzlich wird als Annäherung an die zVT und zur Einordnung der Wirksamkeitsdaten ein indirekter adjustierter Vergleich mit Placebo als Brückenkomparator zu Satralizumab dargestellt.

Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOMentum: Inebilizumab vs Placebo

Tabelle 1-7: Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOMentum der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD.

Studie N-MOMentum	300 mg Inebilizumab vs. Placebo, IV
Endpunkt	Effektschätzer (95 % KI), p-Wert
Mortalität	
Todesfälle	Während der RCP kam es zu keinen Todesfällen in der Studie N-MOMentum
Morbidität	
Krankheitsschübe	
Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub	HR 0,227 (95 % KI=0,1214, 0,4232) p<0,0001
Jährliche Schubrate	Ratenverhältnis 0,19 (95 % KI=0,095, 0,383) p<0,0001
Zunahme der Behinderung	
Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes	HR 0,469 (95 % KI=0,265, 0,831) p=0,0095
Verschlechterung des EDSS-Wertes beim letzten Besuch	OR 0,352 (95 % KI=0,1704, 0,7252) p=0,0047

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie N-MOmentum	300 mg Inebilizumab vs. Placebo, IV
Endpunkt	Effektschätzer (95 % KI), p-Wert
Veränderung der Schmerzen mittels NRS (Kovarianzanalyse-Modell)	
Schmerz-Werte für die Beine	LSM-Differenz (SE) -0,932 (0,366) (95 % KI=-1,6532, -0,2104) SMD 0,329 (95 % KI=0,013, 0,644) p=0,0116
Schmerz-Werte für die Beine bei Probanden mit „Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2 “	LSM-Differenz (SE) -1,389 (0,412) (95 % KI=-2,201, -0,576) SMD 0,613 (95 % KI=0,251, 0,975) p=0,0009
Lebensqualität	
SF-36v2 (Kovarianzanalyse-Modell)	
MCS	LSM-Differenz (SE) 1,824 (1,567) (95 % KI=-1,2658, 4,9137) p=0,2457
PCS	LSM-Differenz (SE) 0,914 (1,203) (95 % KI=-1,4589, 3,2878) p=0,4482
Sicherheit und Verträglichkeit	
Gesamtrate der Patienten mit UEs	HR 0,954 (95 % KI=0,659, 1,381) p=0,805
UEs Grad 3 & Grad 4	HR 0,587 (95 % KI=0,237, 1,455) p=0,250
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	HR 0,354 (95 % KI=0,118, 1,056) p=0,062
Gesamtrate der Patienten mit AESI	HR 0,913 (95 % KI=0,585, 1,423) p=0,686
Therapieabbrüche wegen UE	RR 1,61 (95 % KI=0,08, 33,1) p=1,0000
AC=Adjudication Committee, AESI=Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, EDSS=Expanded Disability Status Scale, HR=Hazard Ratio, IV=Intravenös, KI=Konfidenzintervall, LSM=kleinstes quadratisches Mittel, MCS=Mental component score, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, NRS=Numerische Bewertungsskala, PCS=Physical component score, SE=Standardfehler, SF-36v2=Short Form 36 Health Survey Questionnaire (Version 2), SUE=Schwerwiegendes UE, TEAE=Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Die Todesfälle wurden in der Studie N-MOmentum über die unerwünschten Ereignisse (UE) erhoben. Insgesamt kam es in der randomisiert-kontrollierten Phase der Studie N-MOmentum zu keinem Todesfall.

Morbidität

Zeit bis zu einem AC-bestätigten NMOSD-Schub

In der RCP der Studie N-MOMentum 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 %.

Der Endpunkt wurde durch 10 Sensitivitätsanalysen überprüft. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Vorteile von Inebilizumab im Vergleich zu Placebo durch eine robuste Reduktion des Risikos, einen AC-bestätigten NMOSD-Schub zu erleiden, welches zwischen 83 % und 65 % liegt.

Jährliche Schubrate

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 jährlichen Schubrate um 81 %.

Mit einer Reduktion der jährlichen Schubrate auf 0,24 Schübe im Vergleich zum Placebo-Arm mit einer jährlichen Schubrate von 1,1 Schüben pro Jahr in der N-MOMentum-Studie, stellt die Behandlung mit Inebilizumab eine signifikante Verbesserung dar. Auch im Bereich der Langzeitwirkung weist Inebilizumab deutlich positive Effekte auf die Schubhäufigkeit auf. Diese Untersuchung wird auch durch die 4-Jahres-Daten bestätigt, welche im Zuge der N-MOMentum-Studie erhoben wurden. In Rensel et al. 2021 wurde die Schubhäufigkeit vor und nach Beginn der Inebilizumab-Behandlung betrachtet bei Patienten, welche mindestens 4 Jahre in der Studie eingeschlossen waren. Es kann eine deutliche Reduktion der Schubfrequenz nach Beginn der Inebilizumab-Therapie festgestellt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten nach 4 Jahren Schub-frei sind, liegt bei 82,7 % bei AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten.

Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Wertes

In der RCP der Studie N-MOMentum zeigt sich in der zusätzlichen 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 %. 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.

Veränderung der Schmerzen mittels numerischer Bewertungsskala (NRS, *numeric rating scale*)

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 “ zeigen 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).

In der OLP wurden ebenfalls die Schmerzen an 5 relevanten Körperstellen gemessen. Dabei zeigen sich über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren, dass unter Inebilizumab keine Veränderung der Schmerzscores bei Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD zu beobachten ist.

LebensqualitätSF-36v2

In der Studie N-MOMentum wird im Endpunkt SF-36v2 bei dem „*mental component score* (MCS) und dem *physical component score* (PCS) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt. Eine numerische Verbesserung der Lebensqualität durch die zweijährige Behandlung mit Inebilizumab im Vergleich zu Baseline verdeutlicht den Vorteil von Inebilizumab auf die psychische Verfassung der NMOSD-Patienten.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der N-MOMentum-Studie wurde die Verträglichkeit und Sicherheit von Inebilizumab detailliert untersucht. Aufgrund des Studiendesigns wurden zusätzlich zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse und der Darstellung des relativen Risikos auch *time-to-event*-Analysen durchgeführt. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse zeigt keine Unterschiede zwischen Inebilizumab und Placebo. Mit Inebilizumab liegt somit eine sichere und verträgliche Behandlung der NMOSD vor.

Es wechselten insgesamt 201 Patienten in die OLP und erhielten für mindestens zwei Jahre eine Behandlung mit Inebilizumab. Von diesen Studienteilnehmern trat insgesamt nur bei 4 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.

Bestimmung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich zur zVT

Tabelle 1-8: Darstellung des adjustierten indirekten Vergleichs von Satralizumab zu Inebilizumab über den Brückenkomparator Placebo.

Studie N-MOmentum	Inebilizumab vs. Satralizumab	
Endpunkt	Effektschätzer (95 % KI)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Erhebung über UEs		Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Morbidität		
Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub	HR 0,87 (0,30, 2,56)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit		
Gesamtrate der Patienten mit UEs	HR 0,76 (0,38, 1,54)	Kein Beleg für einen Zusatznutzen
Gesamtrate der Patienten mit SUEs	HR 0,49 (0,08, 2,86)	
EDSS=Expanded Disability Status Scale, KI=Konfidenzintervall, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, UE=unerwünschtes Ereignis		

Es liegen keine Studien vor, die einen direkten Vergleich der Therapie mit Inebilizumab und der zVT, einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, durchführen.

Um dennoch annäherungsweise einen Vergleich der Wirksamkeit von Inebilizumab mit den Arzneistoffen, die Bestandteil der zVT sind, zu ermöglichen, wurde nach geeigneten Studien für einen indirekten Vergleich gesucht. Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche konnte nur die SAKuraStar-Studie als geeignet für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert werden. Andere Studien hatten entweder eine zu geringe Evidenzstufe, oder entsprachen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien und waren daher nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das Studiendesign der N-MOmentum-Studie und SAKuraStar-Studie ist sehr ähnlich und Endpunkte weisen eine vergleichbare Operationalisierung auf, um Satralizumab als Monotherapie mit Inebilizumab zu vergleichen. Die in den beiden Studien eingeschlossenen Populationen zeigen eine hohe Übereinstimmung, des Weiteren liegen für Satralizumab Daten zur Monotherapie von AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten vor.

Mortalität

Während der N-MOmentum-Studie und der SAKuraStar-Studie kam es zu keinem Todesfall.

Morbidität**Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub**

Wie bei der N-MOmentum-Studie wurde auch bei der SAKuraStar-Studie die „Zeit bis zu einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestätigten NMOSD-Schub“ erhoben.

Bei dem adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab ergibt sich mit einem HR von 0,87 ein numerischer Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab.

Lebensqualität

Ein adjustierter indirekter Vergleich des SF-36v2 von Inebilizumab zu Satralizumab war aufgrund der niedrigen Rücklaufquote in der SAKuraStar-Studie nicht möglich.

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 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 Behandlungsschemas.

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei dem Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wurde in der Studie SAKuraStar, wie bei der N-Momentum-Studie, die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses untersucht.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Inebilizumab zu Satralizumab zeigen die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der Arzneimittel auf. Insgesamt ergeben die Auswertungen zu der Gesamtrate der UEs mit einem HR von 0,76 sowie zu der Gesamtrate der SUEs mit einem HR 0,49 einen numerischen Vorteil für den Behandlungsarm mit Inebilizumab.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Darstellung der Ergebnisse der Studie N-MOmentum: Inebilizumab vs Placebo

Die N-MOmentum-Studie ist mit 230 Studienteilnehmern die bislang größte Placebo - kontrollierte RCT in dieser Erkrankung. Die OLP dieser Studie ist mit 216 Studienteilnehmern ebenso die größte ihrer Art in dieser Erkrankung, mit einer mittleren Behandlungsdauer von 3,2 Jahren und insgesamt Daten von über 730 Patientenjahren. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil gegenüber Placebo durch verzögert einsetzende Krankheitsschübe, der sich in einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung ausdrückt. Erstmals konnte in der N-MOmentum-Studie in dieser Erkrankung gezeigt werden, dass eine Behandlung mit einem Arzneimittel Vorteile hinsichtlich der Schmerzen aufweist. In der OLP der N-MOmentum-Studie zeigt sich über verschiedene Endpunkte hinweg eine Stabilisierung der Erkrankung bei guter Verträglichkeit.

Die Ergebnisse der Studie N-MOmentum gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Daher stellen diese positiven Ergebnisse der N-MOmentum-Studie gepaart mit der strikten Operationalisierung der Endpunkte und der GCP konformen Studiendurchführung, das **aussagekräftigste Evidenzgebäude** mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich **Wirksamkeit und Sicherheit** in dieser Erkrankung dar, was einen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Bestimmung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich zur zVT

In dem adjustierten indirekten Vergleich von Inebilizumab zu Satralizumab zeigen sich in den Auswertungen zu dem Endpunkt „Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub“ und zu den unerwünschten Ereignissen konsistente numerische Vorteile für den Behandlungsarm mit Inebilizumab. Diese Analysen dokumentieren einen klaren Trend der Überlegenheit im Vergleich zu Satralizumab, einem Arzneimittel, für welches der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt hat.

Vorteile ergeben sich auch auf Basis des Wirkmechanismus, denn Inebilizumab ist der erste zugelassene Antikörper, der über die Bindung an CD19 zu einer umfassenden, effizienten und langfristigen B-Zell-Depletion führt. Es ist die einzige zugelassene Therapieoption, welche am Ursprung der Krankheitsentstehung ansetzt und nicht erst nachgeschaltete Mechanismen wie der ILL-6-Dysregulation oder Bildung des Komplementkomplex unterbindet. Ein weiterer patientenrelevanter Vorteil ergibt sich durch die niedrigere Belastung der Patienten aufgrund der deutlich selteneren Behandlungs- und Untersuchungstermine, den die halbjährliche Behandlung mit Inebilizumab gegenüber der zVT hat.

Gesamtbewertung

Insgesamt zeigen sich patientenrelevante Vorteile für Inebilizumab gegenüber der zVT, aufgrund des Wirkmechanismus, der am Ursprung der Krankheitsentstehung ansetzt, des aussagekräftigsten Evidenzgebäudes mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Erkrankung, dem dokumentierten klaren Trend der Überlegenheit im Vergleich zu Satralizumab und dem patientenrelevanten Vorteil, den die halbjährliche Behandlung mit Inebilizumab gegenüber der zVT hat.

Daher ergibt sich aufgrund dieser patientenrelevanten Vorteile **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Inebilizumab gegenüber der zVT.

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

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

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

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.

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

NMOSD ist eine seltene, chronische, schwerwiegende, neurologische Autoimmunerkrankung, die mit schweren, plötzlich auftretenden Erkrankungsschüben und Symptomen einhergeht. Ursache sind meistens Autoantikörper, die zu einer Entzündungsreaktion des zentralen Nervensystems und irreversiblen neurologischen Schäden führen – mitunter schon nach nur einem Schub. Ein NMOSD-Schub ist gekennzeichnet durch neurologische Ausfälle, von denen sich einige Patienten nur unvollständig erholen. Im Verlauf der Erkrankung kann es daher zu einer Akkumulation von Nervenschädigungen kommen, die mit dem Verlust der Sehkraft und/oder zunehmender Behinderung einschließlich Querschnittslähmung oder einem vorzeitigen Tod verbunden sind. Die übergeordnete Zielsetzung in der Behandlung von NMOSD liegt daher in der Vermeidung bzw. in der Reduktion der Schübe und damit der langfristigen Verhinderung von Behinderungen. NMOSD betrifft vor allem Frauen (neunmal häufiger als Männer) und tritt typischerweise im Alter zwischen Ende 20 bis Ende 40 erstmalig in Erscheinung.

Die aktuellen Therapieempfehlungen in der NMOSD-Schubprävention stammen aus dem im Dezember 2021 aktualisierten Qualitätshandbuch der KKNMS und aus der im Mai 2021 aktualisierten deutschen S2k Leitlinie der DGN. Zu einem großen Teil werden dort als Langzeittherapie zur Behandlung von NMOSD-Patienten off-label Anwendungen empfohlen (Rituximab, Azathioprin, MMF), zu denen nur Studiendaten mit einer niedrigen Evidenzstufe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorliegt. Seit August 2019 (Eculizumab) und Juni 2021 (Satralizumab) sind in Europa zwei Medikamente für die Behandlung von NMOSD zugelassen und verfügbar. Diese ersetzen die früher eingesetzten off-label Präparate sukzessive, da deren off-label Einsatz in Deutschland grundsätzlich nicht mehr verordnungsfähig ist.

Bislang ist keine potenziell heilende Therapieoption vorhanden und die Behandlung mit einer der bisher verfügbaren off-label Therapieoptionen sowie den zugelassenen Therapieoptionen ist mit therapierefraktären Fällen und auch Arzneimittelunverträglichkeiten assoziiert. Daher besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an geprüften und sicheren Arzneimitteln, welche langfristig und sicheren Schutz vor weiteren Krankheitsschüben bieten.

Mit Inebilizumab steht nun erstmalig eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, deren einzigartiger Wirkmechanismus auf der Eliminierung AQP4-IgG produzierender reifer CD19+ B-Zellen basiert. Dadurch setzt Inebilizumab innerhalb der NMOSD-Signalkaskade direkt an dem pathogenen Ursprung an und ist damit ideal auf die Ursache der Erkrankung ausgerichtet.

Basierend auf der Zulassungsstudie von Inebilizumab, N-MOMentum, welche das aussagekräftigste Evidenzgebäude mit der höchsten Aussagesicherheit bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Erkrankung darstellt sowie dem dokumentierten klaren Trend der Überlegenheit im Vergleich zu Satralizumab und dem patientenrelevanten Vorteil, den die halbjährliche Behandlung mit Inebilizumab gegenüber der zVT aufweist, wird der weiterhin bestehende hohe medizinische Bedarf gedeckt.

Durch seinen einzigartigen und gezielten Wirkmechanismus leistet Inebilizumab einen wichtigen Beitrag, den weiterhin bestehenden hohen medizinischen Bedarf an eine speziell für die NMOSD-Therapie entwickelte, geprüfte, zugelassene und damit sichere Therapieoptionen zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	616 (542–695)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	616 (542–695)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	121.806,90 € + 165,92 € = 121.972,82 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Eculizumab (Soliris®)	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	578.479,36 € + 1.853,10 € = 580.332,46 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Satralizumab (Enspryng [®])	Monotherapie für Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	122.421,26 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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.

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von NMOSD erfahrenen Arztes eingeleitet werden, der Zugang zu entsprechender medizinischer Versorgung hat, um mögliche schwerwiegende Reaktionen, wie z. B. schwere infusionsbedingte Reaktionen, unter Kontrolle zu bringen.

Der Patient sollte während und für mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf Infusionsreaktionen hin überwacht werden.

Untersuchungen vor der ersten Dosis von Inebilizumab

Vor Beginn der Behandlung sollten folgende Tests durchgeführt werden:

- quantitative Serumimmunglobuline, B-Zellzahl und großes Blutbild (*complete blood count*, CBC) einschließlich Differentialblutbild
- Hepatitis-B-Virus (HBV)-Screening
- Hepatitis-C-Virus (HCV)-Screening und -Behandlung, die vor Einleitung der Behandlung mit Inebilizumab begonnen wurde
- Untersuchung auf aktive Tuberkulose und Test auf latente Infektion

Sämtliche Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollten mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab gemäß den Impfeempfehlungen verabreicht werden.

Wird vermutet, dass ein Verlust der Wirksamkeit auf Immunogenität zurückzuführen ist, sollte der Arzt die B-Zellzahl als direktes Maß für die klinischen Auswirkungen verfolgen.

Dosierung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anfangsdosen

Die empfohlene Initialdosis ist eine intravenöse Infusion von 300 mg (3 Durchstechflaschen mit je 100 mg), gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion von 300 mg 2 Wochen später.

Erhaltungsdosen

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 300 mg als intravenöse Infusion alle 6 Monate. Inebilizumab ist für die langfristige Behandlung bestimmt.

Verspätete oder ausgelassene Dosen

Wurde eine Infusion von Inebilizumab verabsäumt, sollte sie so schnell wie möglich nachgeholt und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis aufgeschoben werden.

Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen

Infektionsbewertung

Vor jeder Infusion von Inebilizumab ist zu prüfen, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt. Im Falle einer Infektion ist die Infusion von Inebilizumab bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben.

Erforderliche Prämedikation

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 – 125 mg intravenös oder gleichwertig) wird etwa 30 Minuten vor jeder Inebilizumab-Infusion verabreicht, ein Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 – 50 mg oral oder gleichwertig) sowie ein fiebersenkendes Mittel (z. B. Paracetamol 500 – 650 mg oral oder gleichwertig) werden etwa 30 – 60 Minuten vor jeder Inebilizumab-Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Inebilizumab wurde in klinischen Studien 6 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) verabreicht. Auf Basis der begrenzten verfügbaren Daten scheint eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Inebilizumab wurde nicht an Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen untersucht. Eine Dosisanpassung auf Grundlage der Nieren- oder Leberfunktion ist jedoch nicht erforderlich, da monoklonale Immunglobulin(Ig)-G-Antikörper nicht primär über die Nieren oder Leber abgebaut werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inebilizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

Die Durchstechflaschen aufrecht lagern.

Die zubereitete Lösung wird intravenös über eine Infusionspumpe verabreicht, und zwar über eine intravenöse Infusionsleitung mit einem sterilen 0,2- oder 0,22- μm -Inline-Filter mit geringer Proteinbindung gemäß dem Schema in Tabelle 1-14 mit ansteigender Infusionsrate bis zur vollständigen Gabe (ca. 90 Minuten),.

Tabelle 1-14: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Verabreichung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel

Verstrichene Zeit (Minuten)	Infusionsrate (ml/Stunde)
0 - 30	42
31 - 60	125
61 - Abschluss der Infusion	333

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere aktive Infektion, einschließlich aktiver chronischer Infektionen wie Hepatitis B
- Aktive oder unbehandelte latente Tuberkulose
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) in der Anamnese
- Stark immunsupprimierter Zustand
- Aktive Malignome

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeit

Inebilizumab kann infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen; diese können Kopfschmerzen, Übelkeit, Somnolenz, Dyspnoe, Fieber, Myalgie, Hautausschlag und andere Symptome umfassen. Infusionsbedingte Reaktionen traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf, wurden aber auch bei nachfolgenden Infusionen beobachtet. Obgleich selten, traten in klinischen Studien mit Inebilizumab schwere Infusionsreaktionen auf.

Vor der Infusion

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80-125 mg intravenös oder gleichwertig), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25-50 mg oral oder gleichwertig) und einem fiebersenkenden Mittel (z. B. Paracetamol 500-650 mg oral oder gleichwertig) sollte verabreicht werden. In der Zulassungsstudie wurde bei Einleitung der Behandlung mit Inebilizumab eine 2-wöchige orale Kortikosteroidtherapie (plus eine 1-wöchige Ausschleichphase) verabreicht.

Während der Infusion

Der Patient muss hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden. Die Empfehlungen zur Behandlung von Infusionsreaktionen hängen von der Art und dem Schweregrad der Reaktion ab. Bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen muss die Behandlung unverzüglich und dauerhaft abgebrochen und eine entsprechende zusätzliche Behandlung eingeleitet werden. Bei weniger schweren Infusionsreaktionen kann die Behandlung darin bestehen, die Infusion vorübergehend zu stoppen, die Infusionsrate zu verringern und/oder eine symptomatische Behandlung durchzuführen.

Nach der Infusion

Der Patient muss nach Beendigung der Infusion mindestens eine Stunde lang hinsichtlich Infusionsreaktionen überwacht werden.

Infektionen

Entsprechend dem Wirkmechanismus der B-Zell-Depletion führt Inebilizumab zu einer Verringerung der Lymphozytenzahl und der Ig-Spiegel im peripheren Blut. Auch über eine Verringerung der Neutrophilenzahl wurde berichtet. Daher kann Inebilizumab die Infektionsanfälligkeit erhöhen.

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab (d. h. innerhalb von 6 Monaten) müssen ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild) und Immunglobuline bestimmt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden. Es wird empfohlen, das große Blutbild (einschließlich Differentialblutbild) und die Immunglobuline auch während und nach Absetzen der Behandlung bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Vor jeder Infusion von Inebilizumab ist zu bewerten, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt. Im Falle einer Infektion muss die Infusion von Inebilizumab so lange verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Symptomen einer Infektion unverzüglich an ihren Arzt wenden. Ein Behandlungsabbruch ist zu erwägen, wenn ein Patient eine schwere opportunistische Infektion oder wiederkehrende Infektionen entwickelt und die Ig-Werte auf eine geschwächte Immunabwehr hinweisen.

Zu den häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten NMOSD-Patienten während der randomisierten kontrollierten Phase (randomised controlled period, RCP) und der Open-Label-Phase (OLP) gemeldet wurden, gehörten Harnwegsinfektionen (26,2 %), Nasopharyngitis (20,9 %), Infektionen der oberen Atemwege (15,6 %), Grippe (8,9 %) und Bronchitis (6,7 %).

Hepatitis B-Virus-Reaktivierung

Das Risiko für eine HBV-Reaktivierung wurde auch bei anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern beobachtet. Patienten mit einer chronischen HBV-Erkrankung wurden von klinischen Studien mit Inebilizumab ausgeschlossen. Ein HBV-Screening sollte bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab durchgeführt werden. Inebilizumab darf nicht an Patienten verabreicht werden, die an einer durch HBV ausgelösten aktiven Hepatitis leiden und bei denen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder die Hepatitis-B-Core-Antikörper (HBcAb) positiv sind. Patienten, die chronische HBV-Träger sind [HBsAg+], sollten vor Beginn und während der Behandlung durch einen Facharzt für Lebererkrankungen betreut werden (siehe Abschnitt 4.3).

Hepatitis-C-Virus

HCV-positive Patienten wurden von klinischen Studien mit Inebilizumab ausgeschlossen. Vor Beginn der Inebilizumab-Behandlung ist ein Screening zum Ausgangszeitpunkt auf HCV erforderlich, damit eine Infektion erkannt und ggf. eine Behandlung eingeleitet werden kann.

Tuberkulose

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab sind die Patienten auf aktive Tuberkulose zu untersuchen und auf eine latente Infektion zu testen. Bei Patienten mit aktiver Tuberkulose oder positivem Tuberkulose-Screening ohne entsprechende Behandlung in der Anamnese ist ein Facharzt für Infektionskrankheiten zu konsultieren, bevor eine Behandlung mit Inebilizumab begonnen wird.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird und typischerweise bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auftritt. Sie kann zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen. Eine JCV-Infektion, die zu PML führte, wurde bei Patienten beobachtet, die mit anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern behandelt wurden.

In den klinischen Studien mit Inebilizumab verstarb ein Studienteilnehmer an der Entwicklung neuer Hirnläsionen, für die keine definitive Diagnose gestellt werden konnte. Die Differentialdiagnose lautete jedoch auf atypischen NMOSD-Schub, PML oder akute disseminierte Enzephalomyelitis.

Ärzte sollten auf klinische Symptome oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten könnten. MRT-Befunde können schon vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome erkennbar sein. Die typischen Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig und können über Tage bis Wochen voranschreiten. Dazu gehören fortschreitende Schwäche auf einer Körperseite oder schwerfälligen Bewegungen der Extremitäten, Sehstörungen sowie Veränderungen des Denkens, des Erinnerungsvermögens und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist die Behandlung mit Inebilizumab so lange auszusetzen, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Weitere Untersuchungen sollten in Erwägung gezogen werden, einschließlich einer neurologischen Konsultation, einer MRT-Untersuchung, möglichst mit Kontrastmittel, einer Liquoruntersuchung auf JC-Virus-DNA sowie wiederholten neurologischen Tests. Bei Bestätigung ist die Behandlung mit Inebilizumab abzubrechen.

Späte Neutropenie

Es wurde über Fälle von spät einsetzender Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl einige Fälle mit Grad 3 eingestuft wurden, war die Mehrzahl der Fälle vom Grad 1 oder 2. Es wurde über Fälle von spät einsetzender Neutropenie berichtet, die mindestens 4 Wochen nach der letzten Infusion von Inebilizumab auftraten. Bei Patienten, die Anzeichen und Symptome einer Infektion aufweisen, wird eine Messung der neutrophilen Granulozyten im Blut empfohlen.

Behandlung von schwer immungeschwächten Patienten

Patienten mit einer stark eingeschränkten Immunabwehr dürfen so lange nicht behandelt werden, bis der Zustand abgeklungen ist.

Inebilizumab wurde nicht zusammen mit anderen Immunsuppressiva untersucht. Bei Kombination mit einer anderen immunsuppressiven Therapie ist das Risiko einer verstärkten immunsuppressiven Wirkung zu beachten.

Patienten mit einer bekannten angeborenen oder erworbenen Immunschwäche, einschließlich HIV-Infektion oder Splenektomie, wurden nicht untersucht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Impfungen*

Sämtliche Impfungen sollten gemäß den Impfpfehlungen mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab verabreicht werden. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen im Anschluss an eine Inebilizumab-Therapie wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung und bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen nicht empfohlen.

Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft Inebilizumab erhalten haben, dürfen keine Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe verabreicht werden, bevor nicht die Erholung der B-Zellzahlen des Säuglings bestätigt wurde. Die B-Zell-Depletion bei diesen exponierten Säuglingen kann die Risiken von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen erhöhen. Nicht-Lebendimpfstoffe können je nach Indikation auch vor der Erholung von der B-Zell- und Ig-Depletion verabreicht werden. Es sollte jedoch ein qualifizierter Facharzt zu Rate gezogen werden, um zu beurteilen, ob eine schützende Immunantwort aufgebaut wurde.

B-Zell-Repletionszeit

Die Zeit bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen nach der Verabreichung von Inebilizumab ist nicht bekannt. Eine B-Zell-Depletion unterhalb der unteren Normgrenze blieb bei 94 % der Patienten für mindestens 6 Monate nach der Behandlung bestehen.

Schwangerschaft

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Inebilizumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.6). Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt informieren, falls sie schwanger sind oder planen, während der Anwendung von Inebilizumab schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Uplizna und bis 6 Monate nach der letzten Verabreichung von Uplizna eine wirksame Methode (d. h. eine Methode mit einer Schwangerschaftsrate unter 1 %) zur Empfängnisverhütung anwenden.

Malignome

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko einer malignen Erkrankung erhöhen. Auf der Grundlage der begrenzten Erfahrungen mit Inebilizumab bei NMOSD (siehe Abschnitt 4.8) scheinen die derzeitigen Daten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignome hinzudeuten. Ein mögliches Risiko für die Entwicklung solider Tumoren kann jedoch derzeit nicht ausgeschlossen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 48,3 mg Natrium pro Dosis, entsprechend der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Der primäre Ausscheidungsweg für therapeutische Antikörper ist die Elimination durch das retikuloendotheliale System. Cytochrom-P450-Enzyme, Efflux-Pumpen und Proteinbindungsmechanismen sind an der Ausscheidung therapeutischer Antikörper nicht beteiligt. Aus diesem Grund ist das potenzielle Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Inebilizumab und anderen Arzneimitteln gering.

Impfungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen nach einer Inebilizumab-Therapie wurde nicht untersucht. Die Reaktion auf eine Impfung könnte beeinträchtigt sein, wenn die B-Zellen erschöpft sind. Es wird empfohlen, dass die Patienten erforderliche Impfungen vor Beginn der Inebilizumab-Therapie abschließen.

Immunsuppressiva

Inebilizumab wurde als Monotherapie für diese Indikation getestet und soll auch als solche eingesetzt werden. Es liegen keine Daten über die Sicherheit oder Wirksamkeit von Inebilizumab in Kombination mit anderen Immunsuppressiva vor. In der Zulassungsstudie erhielten alle Teilnehmer nach der ersten Verabreichung von Inebilizumab eine zweiwöchige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (plus einer einwöchigen Ausschleichphase).

Die gleichzeitige Anwendung von Inebilizumab mit Immunsuppressiva, einschließlich systemischer Kortikosteroide, kann das Infektionsrisiko erhöhen. Die Auswirkungen von Inebilizumab auf B-Zellen und Immunglobuline können noch 6 Monate oder länger nach der Verabreichung anhalten.

Bei der Einleitung von Inebilizumab im Anschluss an andere immunsuppressive Behandlungen mit verlängerten immunologischen Wirkungen oder bei der Einleitung anderer immunsuppressiver Therapien mit verlängerten immunologischen Wirkungen im Anschluss an Inebilizumab müssen die Wirkungsdauer und der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel wegen der potenziellen zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Uplizna und bis 6 Monate nach der letzten Verabreichung von Uplizna eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (d. h. eine Methode mit einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 %).

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Inebilizumab bei Schwangeren vor. Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper und es ist bekannt, dass Immunglobuline die Plazentaschranke passieren können. Bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern behandelt wurden, wurde eine vorübergehende periphere B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet.

In Bezug auf eine Reproduktionstoxizität deuten tierexperimentelle Untersuchungen nicht auf eine direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung hin. Sie haben jedoch eine Verminderung der B-Zellen in der fetalen Leber der Nachkommen gezeigt.

Eine Behandlung mit Inebilizumab während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, es sei denn, der voraussichtliche Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft ist aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Präparats und der Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen mit einer B-Zell-Depletion beim Neugeborenen zu rechnen. Die mögliche Dauer der B-Zell-Depletion bei Säuglingen, die Inebilizumab *in utero* ausgesetzt waren, ist nicht bekannt. Auch die Auswirkungen der B-Zell-Depletion auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen sind nicht bekannt. Folglich sollten Neugeborene auf eine B-Zell-Depletion hin überwacht werden, und Impfungen mit Lebendvirus-Impfstoffen, wie z. B. Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Impfstoff, sollten so lange verschoben werden, bis sich die B-Zellzahl des Säuglings erholt hat.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die pharmakologische Wirkung und die bisher gemeldeten Nebenwirkungen deuten darauf hin, dass Inebilizumab keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.9 Überdosierung

Die höchste Dosis von Inebilizumab, die bei Autoimmunpatienten untersucht wurde, betrug 1200 mg, verabreicht als zwei intravenöse Infusionen mit 600 mg im Abstand von zwei Wochen. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit jenen, die in der klinischen Zulassungsstudie mit Inebilizumab beobachtet wurden.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel im Falle einer Überdosierung. Die Infusion muss sofort unterbrochen und der Patient auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Der Patient ist engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen, und bei Bedarf muss eine entsprechende unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeitsdauer nach Verdünnung

Die zubereitete Infusionslösung sollte sofort verabreicht werden. Wird sie nicht sofort verabreicht, kann sie vor Beginn der Infusion bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C oder 4 Stunden bei Raumtemperatur gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Herstellung der Infusionslösung

Vor Beginn der intravenösen Infusion sollte die zubereitete Infusionslösung eine Raumtemperatur zwischen 20°C und 25°C haben.

Das Konzentrat sollte per Sichtprobe auf Schwebeteilchen und Verfärbungen untersucht werden. Die Durchstechflasche ist zu verwerfen, wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder wenn sie sichtbare Fremdpartikel enthält.

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Die Durchstechflasche aufrecht lagern.
- Einen intravenösen Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) bereithalten. Keine anderen Lösungen zur Verdünnung von Inebilizumab verwenden, da deren Einsatz nicht untersucht wurde.
- Entnehmen Sie aus jeder der 3 im Karton enthaltenen Durchstechflaschen 10 ml Uplizna und füllen Sie insgesamt 30 ml in den 250-ml-Infusionsbeutel. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Drehen mischen. Die Lösung nicht schütteln.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.