

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (UPLIZNA®)

Horizon Therapeutics

Modul 3 A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	36
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	50
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	104
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	105
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Inzidenz und Prävalenz von NMOSD in Katalonien und Dänemark nach Diagnosekriterien von 2006 und 2015	41
Tabelle 3-2: Inzidenz von NMOSD in anderen europäischen Ländern nach Diagnosekriterien von 2015	42
Tabelle 3-3: Prävalenz von NMOSD in anderen europäischen Ländern nach Diagnosekriterien von 2015	43
Tabelle 3-4: Schätzungen der Prävalenz von NMOSD in Katalonien stratifiziert nach Altersgruppen und serologischem Status gemäß den Kriterien von 2015	44
Tabelle 3-5: Schätzungen der Prävalenz von erwachsenen AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten in Portugal gemäß den Kriterien von 2015.....	46
Tabelle 3-6: Meta-Analyse zur Schätzung der Prävalenz AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patienten in Deutschland	47
Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen 2022–2027	48
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	50
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	77
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	79
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	81
Tabelle 3-18: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Verabreichung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel	89
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken	100
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1. B-Zell-Reifung und pharmakologische Zielstrukturen.....	22
Abbildung 3-2. B-Zellen spielen eine grundlegende Rolle in der Pathophysiologie von NMOSD.	23
Abbildung 3-3. Manifestationen von NMOSD.	26
Abbildung 3-4. Diagnostische Kriterien der NMOSD (IPND, 2015).....	29
Abbildung 3-5. NMOSD-Langzeittherapie	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (Antibody-dependent cellular cytotoxicity)
ADCP	Antikörperabhängige zelluläre Phagozytose (Antibody-dependent cellular phagocytosis)
AK	Autoantikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AQP4	Aquaporin 4
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
AZA	Azathioprin
BCG	Bacillus Calmette Guérin
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CBA	Cell-based assay
CBC	Großes Blutbild (Complete blood count)
CD4/19/20(+)	Oberflächenantigen (Cluster of differentiation 4/19/20) (positiv)
CDC	Komplementabhängige Zytotoxizität (Complement-dependent cytotoxicity)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HB/CV	Hepatitis-B/C-Virus
HBcAb(+)	Hepatitis-B-Kernantikörper (chronische Träger)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IA	Immunadsorption

IgA/D/E/G/M	Immunglobulin A/D/E/G/M
IL-6	Interleukin 6
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPND	International Panel for NMO Diagnosis
IST	Immunsuppressive Therapie
IU	International Unit
IV	Intravenös
IvIg	Intravenöse Immunglobuline
JCV	John-Cunningham-Virus
KI	Konfidenzintervall
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
LETM	Langstreckige extensive transverse Myelitis
MAH	Market Authorisation Holders
MMF	Mycophenolat Mofetil
MOG(AD)	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (associated disorders)
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MTX	Methotrexat
NEMOS	Neuromyelitis optica Studiengruppe
NMO(SD)	Neuromyelitis-optica(-Spektrum-Erkrankungen) (Neuromyelitis optica spectrum disorders)
OLP	Open-Label Zeitraum (Open-label-Phase)
OLU	Off-label use
ON	Optikusneuritis
PLEX	Plasmaaustausch (Plasma exchange)
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PPU	Herstellerabgabepreis
PSUR	Periodic Safety Update Reports
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RCP	Randomisiert-kontrollierte Phase (Randomized Controlled Period)

RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RMP	Risikomanagementplan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
TH17	T-Helferzellen Subtyp 17
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Inebilizumab (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 zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet von Inebilizumab wurde wie folgt bestimmt:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, um dem behandelnden Arzt die Möglichkeit zu geben, die Patienten angemessen zu behandeln.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

In dem Beratungsgespräch am 19.08.2021 mit der Verfahrensnummer 2021-B-178 [1] sowie in einem zweiten Beratungsgespräch am 09.02.2022 mit der Verfahrensnummer 2021-B-430 [2] 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.

Die Arzneimitteltherapie der NMOSD basierte in den letzten Jahren vor allem auf dem Einsatz von „off-label“ Arzneimitteln, für die vergleichsweise wenig Evidenz mit hoher Qualität vorliegt. Erst seit dem Jahr 2019 wurde mit Eculizumab ein Wirkstoff zur spezifischen Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD Patienten zugelassen. Im Jahr 2021 hat Satralizumab ebenfalls eine Zulassung zu Behandlung dieser Patientengruppe erhalten. Der G-BA hat die zVT unspezifischer bestimmt, indem eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe vorgeschlagen wird.

Für die Untersuchung eines neuen Wirkstoffes empfiehlt der G-BA in Bezug auf die frühe Nutzenbewertung eine Studie, die den Ärzten eine Auswahl aus verschiedenen zugelassenen und nicht zugelassen Substanzen erlaubt:

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

Dazu wird ausgeführt, dass für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend sei. Es wird somit erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multikomparator-Studie). Die Auswahl und gegebenenfalls die Einschränkungen der Behandlungsoptionen seien zu begründen [2].

Es kann daher eine Diskrepanz zwischen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe und dem empfohlenen Studiendesign auftreten, die insbesondere aus dem Zulassungsstatus der einzelnen Produkte resultiert. So zähle Satralizumab zwar zu den Therapien nach ärztlicher Maßgabe, dürfe jedoch nicht in einer potenziellen Multikomparator-Studie mit untersucht werden. Dies führt zu der im Beratungsgespräch diskutierten Diskrepanz zwischen der zVT und einer idealen Studie. Gleichzeitig werden für die Studie Substanzen benannt, die im Anwendungsgebiet dieser schwerwiegenden Erkrankung keine Zulassung haben. Dazu zählen Azathioprin, Mycophenolat Mofetil (MMF) und Rituximab. Für diese Wirkstoffe liegen Studien vor, deren Qualität der Evidenz nicht für eine Zulassung ausreicht. Satralizumab hat zwar eine Zulassung im Anwendungsgebiet und wurde sowohl von der Europäischen Kommission als auch vom G-BA positiv bewertet, wird allerdings noch nicht als unmittelbarer Komparator betrachtet, da die Substanz als zu neu angesehen wird. Dennoch zählt Satralizumab auch zu den Therapien, die nach ärztlicher Maßgabe verordnet werden können.

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

Der pU hat eine abweichende Meinung zu der vom G-BA empfohlenen Evidenzbasis zur Umsetzung der zVT.

Entsprechend den Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [3] kommen nach Auffassung des pU die folgenden Wirkstoffe als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für Inebilizumab in Frage:

- Satralizumab
- Eculizumab

In dem hier betrachteten Anwendungsgebiet sind neben Inebilizumab nur Satralizumab und Eculizumab zugelassen. Andere Arzneimittel, die in der Vergangenheit zur schubprophylaktischen Behandlung der Patientinnen und Patienten mit NMOSD eingesetzt worden sind, haben keine Zulassung im Anwendungsgebiet. Nach § 2, § 11, § 12, § 27 und § 31 des Sozialgesetzbuches (SGB) V sind wirksame und wirtschaftliche Leistungen zu erbringen, die dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Das hat zur Konsequenz, dass nicht zugelassene Wirkstoffe in dieser Indikation nicht mehr

erstattungsfähig sind, da unterdessen zugelassene Behandlungsoptionen für die Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD zur Verfügung stehen [4].

Kriterium 1: Zulassung für das Anwendungsgebiet:

Zum aktuellen Zeitpunkt (07/2022) gibt es neben Inebilizumab nur zwei weitere Wirkstoffe, Satralizumab (Enspryng®) und Eculizumab (Soliris®), die in Deutschland zugelassen sind. Beide Wirkstoffe haben eine Zulassung von der Europäischen Kommission zur Behandlung von AQP4-IgG-seropositiver NMOSD Patienten erhalten.

Die Indikationen dieser Arzneimittel lauten folgendermaßen:

- „Enspryng wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-) seropositiv sind.“[5]
- „Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen.“[6]

Basierend auf dem Kriterium 1 des 5. Kapitels § 6 VerfO des G-BA können somit Satralizumab und Eculizumab als zVT für Inebilizumab herangezogen werden [3]. Weitere Arzneimittel, welche in der Vergangenheit zur Behandlung der NMOSD verwendet wurden, besitzen keine Zulassung in dieser Indikation in der Europäischen Union (EU) oder in Deutschland.

Dies wird in der Niederschrift des G-BA bestätigt [2].

Nach § 2 Abs. 1 SGB V sollen Patienten den Zugang zu Arzneimitteln erhalten, welche dem aktuellen Stand der Medizin entsprechen: „Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.“

Nur Eculizumab und Satralizumab, die für die Therapie der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD zugelassen sind, erfüllen das Kriterium 1, welches eine notwendige Voraussetzung für die zVT darstellt, wenn zugelassene Arzneimittel existieren. Insbesondere die Qualität, klinische Wirksamkeit und Sicherheit dieser Produkte wurden von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA, *European Medicines Agency*) auf der Grundlage der dokumentierten und systematischen Evidenz aus den jeweiligen klinischen Entwicklungsprogrammen unabhängig bewertet.

Für die Verwendung von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sogenannter off-label-use) gibt es keine gesonderte Regelung. Werden Arzneimittel ohne Zulassung für die Behandlung der NMOSD eingesetzt, handelt es sich somit

um Anwendungen, die gemäß § 2 Abs. 1a SGB V nur so lange erstattungsfähig sind, wie keine zugelassenen Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen:

„Versicherte mit einer 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, können auch eine von Absatz 1 Satz 3 abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht. Die Krankenkasse erteilt für Leistungen nach Satz 1 vor Beginn der Behandlung eine Kostenübernahmeerklärung, wenn Versicherte oder behandelnde Leistungserbringer dies beantragen. Mit der Kostenübernahmeerklärung wird die Abrechnungsmöglichkeit der Leistung nach Satz 1 festgestellt.“

Darüber hinaus hat der G-BA auch keine Ausnahmeregelung für den off-label Einsatz im Rahmen der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten) geschaffen [7]. Die Untersuchung von nicht zugelassenen Wirkstoffen als Grundlage der frühen Nutzenbewertung zu fordern, erscheint somit nicht angemessen [4].

Bis zu der Zulassung von Satralizumab und Eculizumab gab es keine zugelassenen Behandlungsoptionen für die NMOSD. Tatsächlich kann die NMOSD als eine schwerwiegende Erkrankung mit schubförmigem Verlauf angesehen werden, die ohne Behandlung lebensbedrohlich ist und ein Risiko für einen tödlichen Verlauf hat. Daher stellten auf der Basis von § 2 Abs. 1a SGB V die off-label Verwendung von Rituximab, Azathioprin oder MMF trotz der begrenzten Evidenz dieser Substanzen in der Indikation NMOSD in der Vergangenheit mögliche Optionen dar, diese schwere Krankheit nach ärztlichem Ermessen zu therapieren. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass für Patientinnen und Patienten mit NMOSD auch andere Arzneimittel ausprobiert worden sind, vornehmlich Arzneimittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose (MS), die aber zum Teil negative Effekte für die Patientinnen und Patienten hatten. Allein dieses Beispiel zeigt, dass off-label Therapien auch mit Nachteilen verbunden sein können [8-13].

Im Hinblick auf § 2 Abs. 1a SGB V und aufgrund der Zulassung sowie der positiven Nutzen-Risiko-Bewertung der Europäischen Kommission von Eculizumab und Satralizumab, kann die off-label Verwendung von Rituximab, Azathioprin oder MMF nicht als gleichermaßen zweckmäßig angesehen werden [4]. Daher sollten auch nur die Wirkstoffe Eculizumab und Satralizumab als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ im Rahmen der zVT herangezogen werden.

Kriterium 2: Nicht-medikamentöse Behandlungen

Dieses Kriterium ist in der gegenständlichen Indikation nicht relevant, wie auch in der Beratungsanfrage dargestellt und vom G-BA bestätigt wurde [2].

Kriterium 3: Feststellung des patientenrelevanten Nutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss

Eculizumab und Satralizumab haben von der Europäischen Kommission, nach einer positiven wissenschaftlichen Bewertung der EMA in Bezug auf NMOSD, den Orphan-Drug-Status erhalten. Diese Arzneimittel sind für die Therapie der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD, welche ein seltenes Leiden darstellt, zugelassen (die Prävalenz der Erkrankung in der EU darf 5 von 10.000 nicht überschreiten). Hierzu findet sich folgendes in § 35a Abs. 1 SGB V, §5 Abs. 8 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung und § 12 der Verfahrensordnung des G-BA [3]:

„Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind (Arzneimittel für seltene Leiden), gelten die Vorschriften dieses Kapitels mit folgenden Maßgaben:

1. Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen vorbehaltlich eines Beschlusses nach § 58 nicht vorgelegt werden.“

Aufgrund dieser Regelung haben Orphan Drugs allein auf der Basis ihres Zulassungsstatus bereits einen Zusatznutzen. Damit wären Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden prinzipiell auch als zVT geeignet. Für Eculizumab war keine frühe Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V in der Indikation NMOSD erforderlich. Somit liegt für diesen Wirkstoff keine Bewertung durch den G-BA vor.

Für Satralizumab fand eine frühe Nutzenbewertung Anfang 2022 statt. Der Beschluss des G-BA zu Satralizumab erfolgte am 06.01.2022 [14, 15].

Im Beschluss des G-BA steht zum Nutzen und Zusatznutzen von Satralizumab zur Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten zum Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Satralizumab:

- Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Somit wurde durch den G-BA ein patientenrelevanter Zusatznutzen von Satralizumab basierend auf den Studiendaten festgestellt. Für die Monotherapiestudie SAKuraStar zeigten sich im Zuge der Nutzenbewertung Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität. Der Zusatznutzen von Satralizumab basiert somit auf der Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte durch den G-BA und geht dabei über den „nicht quantifizierbaren“ Zusatznutzen hinaus, der allein durch die Zulassung als belegt gilt.

Kriterium 4: Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet*Betrachtung der verfügbaren Leitlinie im Anwendungsgebiet*

Bei der für die NMOSD relevanten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) handelt es sich um eine S2k-Leitlinie, die sich aktuell in der Überarbeitung befindet. Die aktuelle Version erschien vor der Zulassung von Satralizumab und Inebilizumab zur Behandlung der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD und war bis zum 17.02.2022 gültig [16]. Nach einer Verlängerung ist die Leitlinie nun bis 31.8.2022 gültig, dennoch wird eine Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen benötigt, um sicherzustellen, dass die Leitlinien für die Bestimmung der zVT aktuell, relevant und gültig bleiben.

Im Rahmen des 2. Beratungsgesprächs äußerte sich in einer schriftlichen Stellungnahme die DGN, welche die S2k-Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit NMOSD herausgegeben hat [17].

„Bezüglich der Auswahl der angewendeten Medikamente und Therapiepfaden ist ein bis 2019/2020 geltender Standard von der Situation zu unterscheiden, die sich durch die nun erfolgte Zulassung von Medikamenten ergibt. [...] 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 [Autoantikörper] positiven NMOSD Änderungen ergeben müssen, da rein formal eine Behandlung im bisherigen OLU [off-label use] außerhalb von Selektivverträgen nur noch schwierig umzusetzen sein wird (Haftungs- und Regressrisiken).“

Zu den neuen Behandlungspfaden der NMOSD, welche dann voraussichtlich auch in der überarbeiteten Leitlinie abgebildet werden, werden von der DGN vor allem Inebilizumab (bei Zulassung), Eculizumab, Rituximab und Satralizumab, sowie Tocilizumab in Abhängigkeit von verschiedenen Kriterien aufgeführt. MMF und Azathioprin werden nur noch in Einzelfällen nach Abwägungen des Arztes als sinnvoll zur Therapie von Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD erachtet.

In der Stellungnahme äußert sich die DGN ebenfalls zu einer adäquaten und sinnvollen zVT für eine Betrachtung des Nutzens und Zusatznutzens von Inebilizumab. Dazu schreibt die DGN [17]:

„Das Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Inebilizumab wäre daher, rein nach Zulassungsstatus, Satralizumab und hier vor allem die Daten aus der Monotherapiestudie relevant.“

Es entspricht der Auffassung des pU, dass Satralizumab neben Eculizumab eine mögliche zVT für Inebilizumab darstellt.

Analyse der Evidenz im Bereich der NMOSD durch den pU

Im Zuge des vorliegenden Nutzendossiers wurde von dem pU eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um Studien zur Behandlung der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD zu identifizieren. Die systematische Literaturrecherche ist in Modul 4 detailliert dargestellt.

Im Anwendungsgebiet NMOSD können insgesamt sechs randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs=*Randomized Controlled Trials*) identifiziert werden, die die Behandlung von Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD untersucht haben.

Bei den Studien handelt es sich um die Zulassungsstudien von Inebilizumab [18] Eculizumab [19] und Satralizumab [20, 21], welche jeweils placebo-kontrolliert sind. Eine weitere Studie untersucht die Behandlung von NMOSD-Patienten mit Azathioprin oder Rituximab [22] und eine RCT betrachtet Rituximab im Vergleich zu Placebo [23].

Zu dem in der Niederschrift aufgeführten Wirkstoff MMF liegt keine RCT vor.

Die Zulassungsstudien von Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab sind jeweils multinationale, multizentrische, doppel-blinde, RCT und erfüllen somit das höchste Evidenzlevel zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und des Nutzens der jeweiligen Arzneimittel [18-21].

Zwei weitere RCTs, welche zur Behandlung von NMOSD durchgeführt wurden, sind die Studien von Tahara et al 2020, in der Rituximab im Vergleich zu Placebo untersucht worden ist, und von Nikoo et al 2017, die einen Vergleich zwischen Rituximab und Azathioprin vornimmt [22, 23]. Die Studie von Tahara et al. 2020 wurde in Japan an acht Studienzentren durchgeführt und hat nur eine geringe Anzahl von 38 Probanden eingeschlossen [23]. Eine Grundlage der Nutzenbewertung stellt die Übertragbarkeit von Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext dar.

Bei einer japanischen Studie kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Population dem deutschen Versorgungskontext entspricht, so dass diese Studie als Evidenz nicht geeignet erscheint.

Die Studie von Nikoo et al. 2017 erfolgte an einem Studienzentrum im Iran und besitzt ein hohes Verzerrungspotenzial, wie auch in verschiedenen systematischen Reviews festgestellt wurde [24, 25]. Die Studie spiegelt somit ebenfalls nicht den deutschen Versorgungskontext wider [22].

Sowohl bei Tahara et al 2020, als auch bei Nikoo et al 2017 beträgt der Anteil der Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD in beiden Studien weniger als 80 % der eingeschlossenen Patienten. Damit lässt sich eine Übertragung auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet kaum vornehmen [26].

Für Satralizumab und Eculizumab liegen Studien mit einem Evidenzniveau 1b vor, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die Studien mit der höchsten Evidenzstufe in diesem Anwendungsgebiet sind. Daher sind sie geeignete Vergleichspräparate zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Inebilizumab bei Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD.

Zusammenfassung

Die beiden für die Behandlung von Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD von der Europäische Kommission zugelassenen Arzneimittel Satralizumab und Eculizumab entsprechen den Kriterien des G-BA bezüglich der Bestimmung der zVT. Daher wurden Eculizumab und Satralizumab als Teil der zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ in dem vorliegenden Nutzendossier untersucht.

- Kriterium 1 wird durch die zentrale Zulassung der Arzneimittel Satralizumab und Eculizumab durch die Europäische Kommission erfüllt.
- Kriterium 2 ist nicht anwendbar.
- Kriterium 3 wird aufgrund des Orphan Drug Status der Arzneimittel erfüllt und wurde bei Satralizumab am 06.01.2022 bei dem finalen Beschluss des G-BA bestätigt [14].
- Kriterium 4 ist ebenfalls erfüllt, da nur Satralizumab und Eculizumab ein ausreichendes Evidenzniveau aufweisen, um als Teil der zVT „Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ herangezogen werden zu können.

Bei den im Beratungsgespräch benannten Arzneimitteln Azathioprin, Rituximab und MMF trifft hingegen keines der vorgegebenen Kriterien zu.

- Kriterium 1 trifft nicht zu, da keine Zulassungen zur Behandlung der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD mit diesen Arzneimitteln vorliegen und diese nicht als zweckmäßige Therapien betrachtet werden können.
- Kriterium 2 ist nicht anwendbar.
- Kriterium 3 wird nicht erfüllt, da keine Zusatznutzenbewertungen dieser Arzneimittel durch den G-BA erfolgten.
- Kriterium 4 trifft nicht zu, da ein angemessenes Evidenzniveau im Anwendungsgebiet der NMOSD nicht existiert, weshalb die genannten Arzneimittel nicht als gleichermaßen zweckmäßig angesehen werden können.

Basierend auf den oben genannten Kriterien für die Bestimmung der Wirkstoffe der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ kommt der pU zu dem Schluss, dass Eculizumab und Satralizumab adäquate Wirkstoffe sind.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationsbeschaffung umfasst die Niederschriften der Beratungsgespräche beim G-BA (Vorgangsnummern: 2021-B-178, 2021-B-430), die NMOSD-Leitlinie des DGN, offizielle Dokumente des G-BA, des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), die Fachinformationen von Satralizumab und Eculizumab sowie die Zulassungsstudien der relevanten Arzneimittel und weitere relevante Studien im Anwendungsgebiet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss, Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-178 Inebilizumab zur Behandlung von NMOSD[Aufgerufen am: 08.04.2022]. 2021
2. Gemeinsamer Bundesausschuss, Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-430 Inebilizumab zur Behandlung von NMOSD[Aufgerufen am: 08.04.2022]. 2022
3. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2021]. 2021
4. Möhrle Happ Luther Rechtsanwaltsgesellschaft MBH, Anders, H. Rechtsgutachten: Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Inebilizumab (UPLIZNA®)[Aufgerufen 2022]
5. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Satralizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021

6. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Eculizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021
7. Gemeinsamer Bundesausschuss, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-720/AM-RL-VI-Off-label-2022-03-03.pdf>, [Aufgerufen am: 08.03.2022]. 2022
8. Ganesh, A. Practice current: How do you treat neuromyelitis optica? Neurol Clin Pract 2017; 7(2): 170-178.
9. Ayzenberg, I., Schöllhammer, J., Hoepner, R., Hellwig, K., Ringelstein, M. et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. J Neurol 2016; 263(3): 575-82.
10. Azzopardi, L., Cox, A. L., McCarthy, C. L., Jones, J. L., Coles, A. J. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. J Neurol 2016; 263(1): 25-9.
11. 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(1): 113-5.
12. Kleiter, I., Hellwig, K., Berthele, A., Kümpfel, T., Linker, R. A. et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2012; 69(2): 239-45.
13. Palace, J., Leite, M. I., Nairne, A., Vincent, A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. Arch Neurol 2010; 67(8): 1016-7.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des G-BA: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Satralizumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5229/2022-01-06_AM-RL-XII_Satralizumab_D-693_BAnz.pdf, [Aufgerufen am: 08.03.2022]. 2022
15. Bundesministerium für Gesundheit, Bekanntmachung - Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Satralizumab. URL: <https://www.bundesanzeiger.de/pub/publication/AEryjbvIhcHARakksJl/content/AEryjbvIhcHARakksJl/BAnz%20AT%2018.02.2022%20B3.pdf?inline>, [Aufgerufen am: 08.03.2022]. 2022

16. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie., Hemmer, B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050m_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050m_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf), [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021
17. Gemeinsamer Bundesausschuss, Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-430 Inebilizumab zur Behandlung von NMOSD[Aufgerufen am: 17.03.2022]. 2022
18. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. 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): 1352-1363.
19. Pittock, S. J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H. J., Levy, M. et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med 2019; 381(7): 614-625.
20. Traboulsee, A., Greenberg, B. M., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E. 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(5): 402-412.
21. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B. et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. New England Journal of Medicine 2019; 381(22): 2114-2124.
22. Nikoo, Z., Badihian, S., Shaygannejad, V., Asgari, N., Ashtari, F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. J Neurol 2017; 264(9): 2003-2009.
23. Tahara, M., Oeda, T., Okada, K., Kiriya, T., Ochi, 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(4): 298-306.

24. Xue, T., Yu, J., Chen, S., Wang, Z., Yang, Y. et al. Different Targets of Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Meta-Analysis Evidenced From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neurology* 2020; 11.

25. Kong, F., Wang, J., Zheng, H., Cai, H., Hua, J. et al. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12.

26. IQWiG, IQWiG - Allgemeine Methoden. URL:
<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, [Aufgerufen am:
08.03.2022]. 2022

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD, *Neuromyelitis optica spectrum disorders*) sind eine Gruppe von schweren, autoimmunvermittelten, chronisch-entzündlichen, sekundär demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). NMOSD gehört zu den sehr seltenen Erkrankungen und betrifft überwiegend Frauen mit einem Altersmedian beim ersten Auftreten der Erkrankung von 39 Jahren [1]. NMOSD umfasst Patienten mit Serum-Antikörpern gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin 4 (AQP4-IgG) und gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG-IgG) sowie seronegative Patienten. Die meisten NMOSD-Patienten (70–90 %) sind AQP4-IgG-seropositiv [2-4]. Die häufigsten Symptome sind eine Optikusneuritis und eine langstreckige extensive transversale Myelitis (LETM). In selteneren Fällen können auch andere Hirnregionen, wie der Hirnstamm mit der Area postrema, das Zwischenhirn oder die Hirnhemisphären von den Attacken betroffen sein. In etwa 80–90 % der Patienten ruft die Krankheit rekurrenente Schübe hervor, die sich nicht vollständig zurückbilden und daher zu kumulativen neurologischen Schäden führen [3, 5]. Als Konsequenz ergeben sich für die Patienten bleibende Behinderungen, die ohne Behandlung den Verlust des Sehvermögens, Querschnittslähmung oder einen vorzeitigen Tod umfassen [5, 6].

Ursache und Pathogenese

Der pathogenetische Ursprung der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD liegt in der autoimmunvermittelten Zerstörung von Astrozyten (Astrozytopathie) und der daraus resultierenden sekundären Demyelinisierung der Axone [3]. Grundlage der Astrozytopathie ist die B-Zell-vermittelte Produktion von Antikörpern des Typs Immunglobulin G (IgG) gegen das astrozytäre Protein AQP4.

CD19 Antigen als Zielstruktur auf B-Zellen

Reife B-Zellen, die als Plasmablasten und Plasmazellen bezeichnet werden, sind für die Produktion von Antikörpern verantwortlich. In jedem Stadium der Zellreifung sind B-Zellen charakterisiert durch unterschiedliche Oberflächenproteine, sogenannte Antigene. Die Expression des Antigens CD19 verstärkt sich im Laufe der B-Zell-Reifung, sodass es zunehmend auf Plasmablasten und einigen Plasmazellen zu finden ist und damit ein geeignetes Ziel für Therapien darstellt, in denen eine B-Zell-Depletion wichtig ist (Abbildung 3-1) [7, 8].

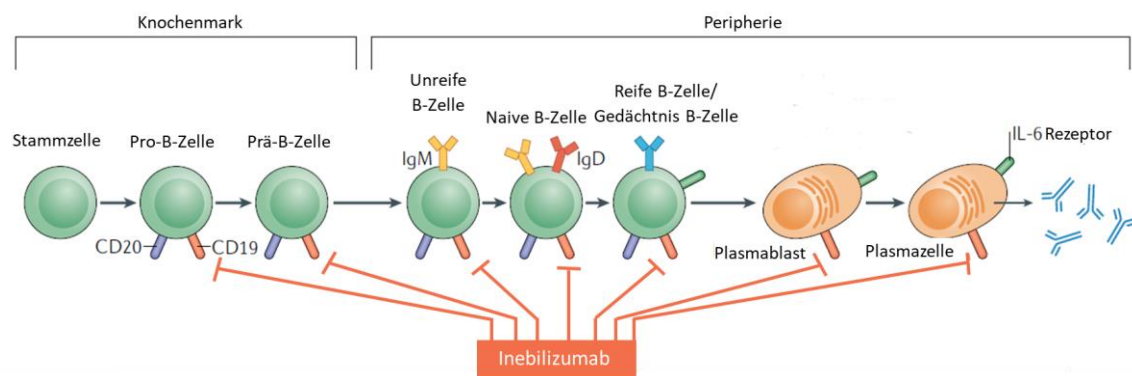


Abbildung 3-1. B-Zell-Reifung und pharmakologische Zielstrukturen.

Entnommen aus und modifiziert nach Pittock et al., 2021 [8].

IgD/M=Immunglobulin D/M, IL-6=Interleukin 6

Ausgereifte CD19 positive (CD19+) B-Zellen bilden AQP4-IgG im Blutkreislauf und im Knochenmark [9]. Die Konzentration von CD19+ B-Zellen ist im peripheren Blut von NMOSD-Patienten erhöht, ist während eines aktiven NMOSD-Schubes am höchsten und korreliert mit dem AQP4-IgG-Titer [3, 10].

Rolle von AQP4-IgG

AQP4-IgG zirkulieren im Blutkreislauf und gelangen über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) von der Peripherie ins ZNS (Abbildung 3-2). Die Permeabilität der BHS wird durch den Signalstoff Interleukin 6 (IL-6) erhöht, wodurch den Antikörpern eine Einwanderung ins ZNS erleichtert wird. IL-6 begünstigt weiterhin die Aufrechterhaltung der AQP4-IgG-Produktion und erhöht die Lebensdauer von Plasmablasten [10, 11]. Es gibt Hinweise darauf, dass IL-6 und weitere proinflammatorische Zytokine von B-Zellen sekretiert werden, was zusätzlich die zentrale und ursprüngliche Stellung der B-Zellen in der Signalkaskade unterstreicht [9, 12]. B-Zellen sind zudem an der Aktivierung von proinflammatorischen CD4 positiven T-Helferzellen, genannt Subtyp 17 (CD4+ TH17) sowie an der Produktion weiterer proinflammatorischer Zytokine beteiligt, welche zur Autoimmunreaktion in NMOSD beitragen [3, 13-15].

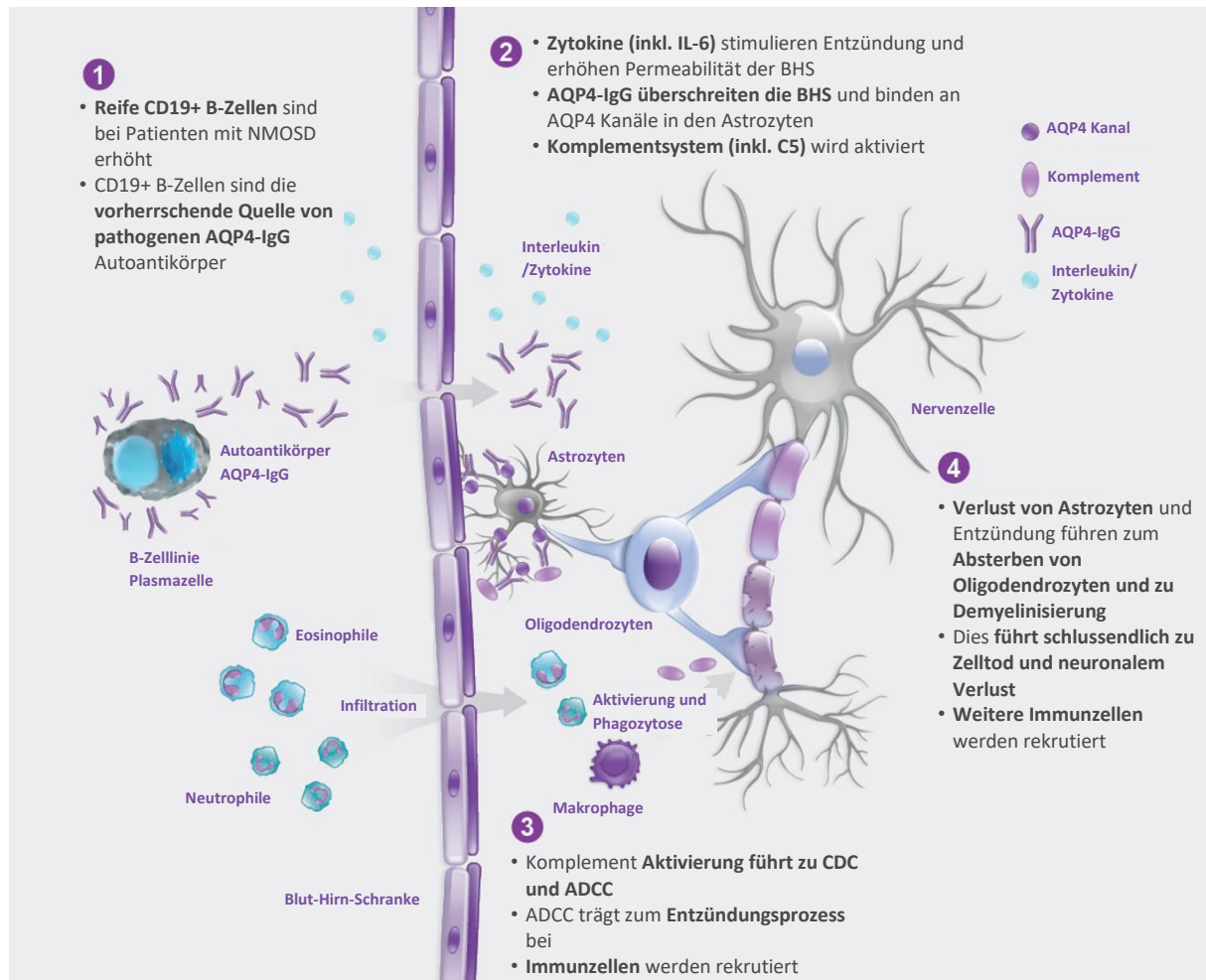


Abbildung 3-2. B-Zellen spielen eine grundlegende Rolle in der Pathophysiologie von NMOSD.

ADCC=Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität, AQP4=Aquaporin 4, BHS=Blut-Hirn-Schranke, CDC=Komplementabhängige Zytotoxizität, IgG=Immunglobulin G, IL-6=Interleukin 6. Eigene Abbildung [16].

Im ZNS greifen AQP4-IgG die in der Membran von Astrozyten ubiquitär vorhandenen Wasserkanäle AQP4 an, wodurch eine antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC=Antibody-dependent cellular cytotoxicity) und eine antikörpervermittelte zelluläre Phagozytose (ADCP=Antibody-dependent cellular phagocytosis) initiiert wird, was zu einer Schädigung und einem Absterben der Astrozyten führt (Abbildung 3-2) [16]. Besonders hoch ist die AQP4 Expression an der BHS, was durch seine Schlüsselfunktion in der Kontrolle des bidirektionalen Flüssigkeitsaustausches zu erklären ist. Die immunpathogene Wirkung und Relevanz der hochspezifischen von reifen CD19+ B-Zellen produzierten AQP4-IgG als Auslöser NMOSD-typischer Läsionen sind allgemein anerkannt. Es wurde gezeigt, dass eine Eliminierung der pathogenen Antikörper therapeutisch effektiv ist [17, 18] und dass eine höhere Antikörperkonzentration mit der Schwere der Erkrankung assoziiert ist [17, 19, 20]. Außerdem

kann ein deutlicher Anstieg der Antikörperspiegel bei einigen Patienten einem klinischen Schub vorausgehen [17].

Im weiteren Verlauf der Erkrankung aktiviert die AQP4-Antikörperbindung die Komplementkaskade, was zur komplementabhängigen Zytotoxizität (CDC=Complement-dependent cytotoxicity), ADCC und zur Einwanderung weiterer pathologischer Abwehrzellen ins ZNS und damit zu zusätzlichen neuronalen Schädigungen führt [3, 21, 22] (Abbildung 3-2). Untersuchungen zeigten jedoch, dass eine Astrozytopathie mit einer sekundären Schädigung von Oligodendrozyten auch ohne Beteiligung des Komplementsystems auftreten kann [22-24]. Die Rolle des Komplementsystems in der Pathogenese ist wichtig, ist jedoch nicht der primäre Mechanismus der Zellschädigung bei NMOSD.

Die astrozytäre Bindung der AQP4-IgG, das Einwandern weiterer Abwehrzellen sowie die nachregulierte Aktivität des Komplementsystems führen zu additiven neuroinflammatorischen Prozessen, aus denen sich zunächst eine Astrozytopathie und im Verlauf der Erkrankung ein Absterben von Oligodendrozyten und Neuronen sowie eine sekundäre Demyelinisierung der Axone ergeben [3].

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass NMOSD in erster Linie durch das humorale Immunsystem und das Vorhandensein von AQP4-IgG gesteuert wird. B-Zellen spielen bei der NMOSD-Pathologie eine multimechanistische Rolle. CD19 wird auf einer Vielzahl von B-Zellen exprimiert, von Pro-B-Zellen bis zu Plasmablasten und einigen Plasmazellen. Eine Untergruppe von Zellen der B-Zelllinie, die CD19+/CD20-Plasmablasten, sind eine wichtige Quelle für AQP4-IgG. Darüber hinaus hat die Depletion von B-Zellen eine hemmende Wirkung auf nachgeschaltete Prozesse wie den IL-6-Signalweg und die Komplementkaskade. Dies ist ein starkes Argument für die B-Zell-Depletion als therapeutische Strategie bei NMOSD.

Natürlicher Verlauf

NMOSD ist eine entzündliche Erkrankung des ZNS, welche durch schwere, unvorhersehbare, rekurrende Erkrankungsschübe charakterisiert ist, von denen sich die Patienten in der Regel nur schlecht erholen [3, 5]. Klinisch tritt überwiegend eine Optikusneuritis und eine Myelitis auf und in selteneren Fällen sind andere Hirnregionen wie das Zwischenhirn, der Hirnstamm oder die Hirnhemisphären betroffen [1, 25]. Unbehandelt kann die Erkrankung zu Erblindung und/oder Querschnittslähmung führen und etwa ein Drittel der Patienten verstirbt durch respiratorisches Versagen etwa fünf Jahre nach dem Auftreten des ersten Schubes [26].

Nach mehreren Berichten können Patienten mit einem späten Erkrankungsbeginn (Auftreten der Erkrankung nach dem 50. Lebensjahr) einen schwereren Verlauf aufweisen [3, 27]. In einer retrospektiven multizentrischen Studie aus Spanien wurden die klinischen Eigenschaften von NMOSD mit spätem Beginn analysiert. Es wird beschrieben, dass von den insgesamt 238 NMOSD-Patienten 69 Patienten (29 %) älter als 50 Jahre waren [28]. Kleiter et al. fanden auch heraus, dass das Alter ein unabhängiger Prädiktor für eine vollständige Remission der

Schubsymptome ist, wobei die Chance darauf um 3 % pro Jahr und um 24 % mit jeder Dekade abnimmt [29].

Schub

NMOSD kann entweder monophasisch oder schubförmig verlaufen, wobei 80–90 % der Patienten einen schubförmigen Verlauf haben [3]. Nach Ausbruch der Krankheit ist die Zeit bis zum ersten Rückfall unterschiedlich, liegt aber zwischen 50–60 % innerhalb eines Jahres und bis zu 90 % innerhalb von drei Jahren [3, 5]. Die mittlere jährliche Schubrate vor der immunsuppressiven Behandlung (ohne das Indexereignis) betrug in einer Studie 1,34 [5]. Patienten mit einem schubförmigen Verlauf der NMOSD sind häufiger AQP4-IgG-seropositiv als Patienten mit einem monophasischen Verlauf [3, 30, 31] und die Schübe können in Clustern auftreten [32]. Ein Schubcluster ist definiert als das wiederholte Auftreten von Schüben innerhalb von weniger als zwölf Monaten nach dem letzten Schub. Die Zunahme der Behinderung bei NMOSD ist stark mit der Schubfrequenz und der Schubstärke assoziiert [4, 32, 33].

Die Schubdauer ist je nach Ausprägung unterschiedlich und kann von wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen dauern [34]. Die mittlere Schubdauer liegt nach der Studie von Khalilidehkordi et al., 2020 bei etwa 68 Tagen (Median 30 Tage, Spanne von 2–666 Tagen) [34]. Schubsymptome können über mehrere Tage zunehmen und sich dann über Wochen oder Monate langsam verbessern [3]. Die wiederholten, schweren Schübe sind in der Regel schlecht remittierend, was im Verlauf der Erkrankung persistierende, neurologische Läsionen und Behinderungen zur Folge hat [5, 35]. Daten deuten darauf hin, dass sich die Mehrheit der Patienten (63 %) nur teilweise erholt und dass 8 % keine Besserung nach einem Schub zeigen [30, 34]. Bei der letzten Nachuntersuchung einer deutschen Kohorte wurde ein medianer Expanded Disability Status Scale-(EDSS)-Wert von 5,0 (Spanne: 0–10; N=165) nach einer medianen Krankheitsdauer von 58 Monaten (Spanne: 0–390 Monate) festgestellt [30]. Ein EDSS-Wert von 5 entspricht der Gehfähigkeit einer Strecke von 200 Metern ohne Hilfe und Rast, zudem beeinträchtigt die Behinderung tägliche Aktivitäten wie beispielsweise die Fähigkeit zur Vollzeit-Berufstätigkeit ohne besondere Vorkehrungen. Die EDSS-Skala reicht von 0 bis 10, wobei höhere Punktzahlen einen höheren Grad der Behinderung bedeuten. Die Einstufung basiert auf einer Untersuchung durch einen Neurologen. EDSS-Werte von 1,0 bis 4,5 beziehen sich beispielsweise auf Menschen, die ohne Hilfsmittel gehen können, während ein Wert von 8 oder höher eine Gehunfähigkeit anzeigt [36].

Schädigungen

Je nach betroffenem Areal können sich schubbedingte Schädigungen mit einer Vielzahl von Symptomen äußern, was die große Heterogenität der Erkrankung verdeutlicht (Abbildung 3-3).

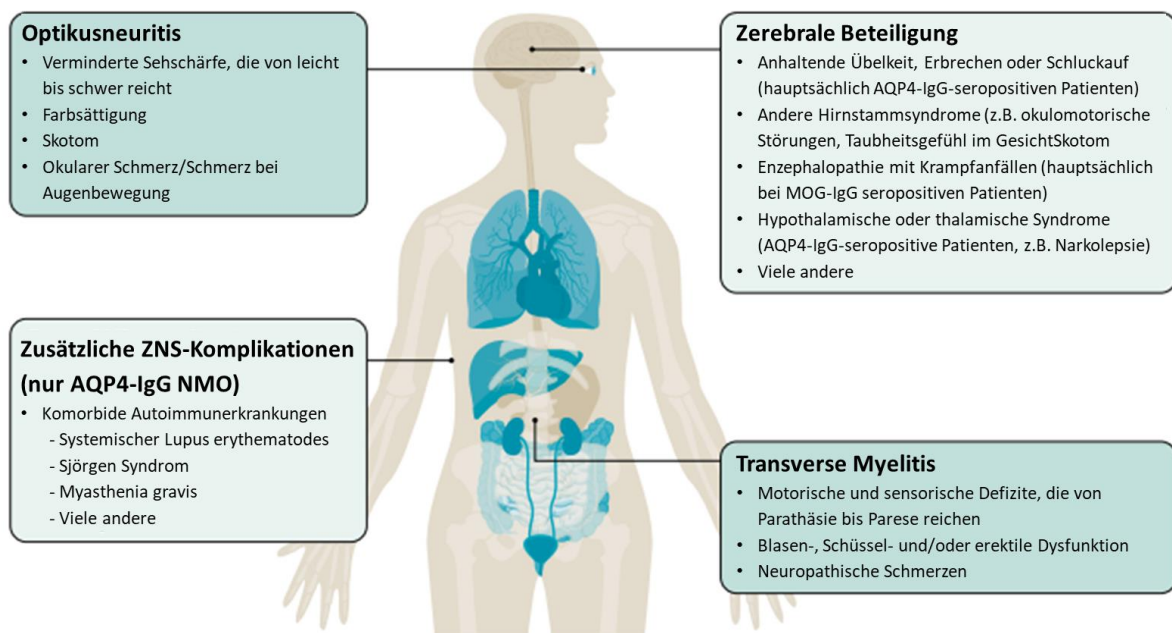


Abbildung 3-3. Manifestationen von NMOSD.

Entnommen aus und modifiziert nach Jarius et al., 2020 [37].

AQP4=Aquaporin 4, IgG=Immunglobulin G, MOG=Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, NMO=Neuromyelitis-optica, ZNS=Zentralnervensystem

Entzündung des Sehnervs: Eine Entzündung des Sehnervs (Optikusneuritis) ist in der Regel bei der Mehrheit der NMOSD-Patienten vorhanden [30, 38, 39]. Eine Optikusneuritis tritt hauptsächlich einseitig auf, es können jedoch auch beide Augen betroffen sein [9]. Sie äußert sich initial durch Schmerzen bei der Augenbewegung und durch Sehstörungen. Der Seheindruck wird dabei dunkler, unscharf und ist kontrastarm [40]. Die Visusverschlechterung erreicht im Spontanverlauf generell ihren Höhepunkt innerhalb von ein bis zwei Wochen, wobei bereits ein einzelner Schub zur vollständigen Erblindung führen kann. [41]. Schwere Schübe mit begleitenden wiederholten Entzündungen des Sehnervs können zum Sehverlust führen. Ohne Immuntherapie waren 60 % der Patienten mit schubförmigem Verlauf nach durchschnittlich 7,7 Jahren auf mindestens einem Auge funktionell blind [26].

Entzündung des Rückenmarks: Die LETM tritt bei etwa der Hälfte aller NMOSD-Patienten auf und umfasst in der Regel drei oder mehr Wirbelkörpersegmente [30, 39, 42]. Die Entzündung des Rückenmarks kann eine Reihe an sensomotorischen Störungen nach sich ziehen. Zu den häufigsten Symptomen gehören Lähmungen mit Querschnittslähmung, Muskelschwäche, Empfindungsstörungen sowie Funktionsstörungen von Blase und Darm [1, 26, 34]. Unbehandelt werden etwa fünf Jahre nach dem Auftreten der Erkrankung ca. 50 % der Patienten mit einem schubförmigen Verlauf auf einen Rollstuhl angewiesen sein [26].

Zudem sind chronische NMOSD-verbundene neuropathische Schmerzen häufig und typisch (bei etwa 80 % der Patienten) [43, 44]; die Schübe sind oft mit einer einhergehenden Fatigue verbunden (34,2 %) [45, 46].

Sind bei einem Schub die Halswirbelkörpersegmente betroffen, besteht zudem ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch respiratorisches Versagen [26]. In einer retrospektiven Studie wurde eine Gesamtsterblichkeitsrate von 7 % und eine jährliche Sterblichkeitsrate von 0,68 Todesfällen pro 100 Patientenjahre für Patienten mit NMOSD geschätzt, mit einer mittleren Krankheitsdauer zum Zeitpunkt des Todes von 6,9 Jahren. Es wurde festgestellt, dass Patienten afrikanischer Abstammung zwar 41 % der Gesamtkohorte ausmachten, aber 90 % der Mortalität auf sie entfielen [47].

Entzündung des Hirnstamms- oder des Zwischenhirns: Ist der Hirnstamm mit der Area postrema betroffen, können die Patienten unter anhaltender Übelkeit bzw. unstillbarem Erbrechen und/oder persistierendem Schluckauf leiden [48]. Seltener klinische Schublokalisationen (weniger als 10 %) können andere Hirnstammsyndrome oder zerebrale Syndrome umfassen [34]. Symptomatische akute Narkolepsie oder ein akutes dienzephalisches Syndrom mit NMOSD-typischen dienzephalen Magnetresonanztomographie (MRT)-Läsionen sind weitere charakteristische Kernmerkmale der NMOSD [34, 49]. Hirnstammsyndrome können mit Symptomen wie Kopfschmerz, Schwindel, Doppelsehen sowie Gleichgewichts- oder Sprachstörungen einhergehen [50]. Ist das Zwischenhirn betroffen, so leiden die Patienten unter anderem an Regulationsstörungen von Temperatur und Kreislauf [51].

NMOSD-assoziierte Komorbiditäten: Es wurde festgestellt, dass NMOSD-Patienten zusätzliche Autoimmunkrankheiten wie Myasthenia gravis, das Sjögren-Syndrom, systemischen Lupus erythematosus (SLE) und die Hashimoto-Krankheit haben [52, 53]. Wie bei NMOSD kann die Depletion von B-Zellen bei der Behandlung von Myasthenia gravis und anderen Autoimmunkrankheiten von Nutzen sein [54, 55].

Klassifikation, Diagnose und klinische Merkmale der NMOSD

Klassifikation

Im Juni 2015 legte die Studiengruppe International Panel for NMO Diagnosis (IPND) überarbeitete, einheitliche Diagnosekriterien für NMOSD fest [49]. Nach diesen neuen Kriterien werden NMOSD-Patienten nach ihrem Serostatus in AQP4-IgG-seropositive und AQP4-IgG-seronegative Patienten kategorisiert. Bei der Mehrheit der Patienten (etwa 70–90 %) mit NMOSD sind AQP4-IgG im Serum nachweisbar [2-4].

Bei etwa 50 % der AQP4-IgG-seronegativen Patienten werden MOG-IgG nachgewiesen [56]. MOG-IgG assoziierte Erkrankungen (MOGAD=MOG-associated disorders) werden häufig der NMOSD zugeordnet, stellen jedoch nach aktuellem Wissensstand möglicherweise eine eigenständige Krankheitsentität dar [57-59].

Diagnose

Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von NMOSD ist wichtig, um das Risiko von Langzeitfolgen durch rekurrende Schübe zu verringern [6, 60]. Die NMOSD-Diagnosekriterien und klinischen Charakteristika der NMOSD ermöglichen eben diese zeitnahe und gesicherte Diagnose durch eine Kombination von klinischen, bildgebenden und Laborkriterien [49].

Klinische Kriterien

Als klinische Hauptmerkmale und Befunde der NMOSD gelten eine LETM über drei oder mehr Wirbelkörpersegmente, eine ein- oder beidseitige schwere Optikusneuritis mit erheblichem bis vollständigem Visusverlust, schlechtes Ansprechen/inkomplette Remission eines Schubes auf Glukokortikoid-Pulstherapie, Zwischenhirnsyndrome mit Störungen des Bewusstseins und Hirnstammsymptome, insbesondere bei unstillbarem Erbrechen und/oder Schluckauf [42]. Häufig sind auch neuropathische Schmerzen [43].

Laborkriterien*Autoantikörper-Nachweis*

AQP4-IgG sind hochspezifisch für NMOSD und repräsentieren damit einen wichtigen Biomarker in der Charakterisierung der Erkrankung [49]. Für den Nachweis haben sich zellbasierte Verfahren (CBA=*Cell-based assay*, Immunfluoreszenz oder Durchflusszytometrie) durch eine hohe Spezifität und Sensitivität ausgezeichnet und werden von der IPND sehr empfohlen [49, 61]. Bei einem positiven serologischen Nachweis von AQP4-IgG kann die NMOSD-Diagnose nach den neuen Kriterien nach dem ersten Auftreten eines klinischen Kernkriteriums und nach Ausschluss von Differentialdiagnosen gestellt werden [42, 49] (Abbildung 3-4).

Liquordiagnostik

Im Liquor cerebrospinalis findet sich bei Patienten mit NMOSD häufig eine mild ausgeprägte Vermehrung von Zellen (Pleozytose), die jedoch auch >50 Leukozyten/ μ L betragen kann (bei etwa 35 % der NMOSD-Patienten) und damit stärker als bei MS ist [42, 49, 62]. Insbesondere während eines Schubes können auch Granulozyten im Liquor festgestellt werden [62, 63]. Liquorspezifische oligoklonale Banden sind nicht vorhanden und oder sind nur transient während eines Schubes zu beobachten [2].

Diagnostische Kriterien für NMOSD mit AQP4-IgG-AK:

1. mind. eines der 6 Kersymptome (s. Kasten 1)
2. AQP4-IgG-AK pos. (Untersuchung in einem zellbasierten Assay (CBA))
3. Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Diagnostische Kriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG-AK oder bei unbekanntem AK-Status:

1. mind. zwei der 6 Kersymptome (s. Kasten 1) infolge eines oder mehrerer Schübe und alle drei der folgenden Voraussetzungen:
 - mind. eines der Kersymptome Optikusneuritis oder langstreckige Myelitis oder Area-postrema-Syndrom
 - räumliche Dissemination in der MRT (= mind. zwei Lokalisationen der Kersymptome)
 - erfüllte MRT-Zusatzkriterien (s. Kasten 2)
2. AQP4-IgG-AK negativ oder unbekannt
3. Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Kasten 1: Kersymptome

- Optikusneuritis
- akute Myelitis
- akutes Area-postrema-Syndrom (Schluckauf oder Übelkeit und Erbrechen ohne anderweitige Erklärung)
- akutes Hirnstammsyndrom
- symptomatische Narkolepsie oder akutes dienzepales Syndrom mit NMOSD-typischer dienzepaler MRT-Läsion (periependymal 3. Ventrikel/ Thalamus/Hypothalamus)
- symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischer cerebraler MRT-Läsion (konfluierend subkortikal, periependymal Seitenventrikel, Corpus callosum, kortikospinaler Trakt)

Kasten 2 MRT-Zusatzkriterien für NMOSD ohne AQP4-IgG-AK oder bei unbekanntem AK-Status

- akute Optikusneuritis: N. opticus in der MRT über mind. die Hälfte seiner Länge T2-hyperintens oder KM-aufnehmend oder mit Beteiligung des Chiasmas oder cMRT unauffällig oder nur unspez. Läsionen
- akute Myelitis: über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende akute Myelitis (longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM)) oder über mind. drei Wirbelkörpersegmente reichende Atrophie bei Zustand nach Myelitis
- Area-postrema-Syndrom: Läsion dorsale Medulla/Area postrema
- Hirnstammsyndrom: periependymale Hirnstammläsion 4. Ventrikel

Abbildung 3-4. Diagnostische Kriterien der NMOSD (IPND, 2015).

Nach Wingerchuk et al., 2015 [49]. Entnommen aus der S2k-Leitlinie des DGN [42].

AQP4=Aquaporin 4, AK=Autoantikörper, CBA=Zellbasierter Assay, IgG=Immunglobulin G, LETM=Langstreckige extensive transverse Myelitis, MRT=Magnetresonanztomographie, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

MRT-Diagnostik

MRT-Untersuchungen werden vorzugsweise mit Kontrastmittel durchgeführt. Die kraniale MRT sollte auch den Sehnerv abbilden und es sollte zudem eine MRT der gesamten spinalen Achse durchgeführt werden [42, 62]. Bei einer NMOSD-bedingten Myelitis ist im MRT eine LETM zu beobachten (definiert als eine Läsion, die drei oder mehr zusammenhängende Wirbelsegmente umfasst), die hauptsächlich die zentrale graue Substanz betrifft [64]. Diese Läsionen können mit Schwellungen, Hypointensität auf T1-gewichteten Sequenzen und Hyperintensität auf T2-gewichteten Sequenzen einhergehen [49, 64]. Nach einer rezidivierenden Myelitis kommt es zu einer Atrophie des Rückenmarks, die mit neurologischen Behinderungen verbunden sein kann. [64]. Zerebrale MRT-Läsionen können ebenfalls charakteristisch sein für eine NMOSD, insbesondere im Bereich der Nervi optici, des Hirnstamms oder periependymal [64].

Ausschluss von Differentialdiagnosen

Mit dem Nachweis der hochspezifischen AQP4-IgG im Serum von NMOSD-Patienten und den für NMOSD-typischen klinischen Befunden wurde die Differentialdiagnose gegenüber anderen chronisch neuroinflammatorischen Erkrankungen, insbesondere MS, erheblich erleichtert [65, 66].

Die Entdeckung von AQP4-IgG macht NMOSD, die früher als eine Untergruppe von MS angesehen wurde, zu einem eigenständigen Erkrankungsbild, obwohl sich das klinische Erscheinungsbild der beiden Krankheiten erheblich überschneidet [42, 62]. Dadurch kam und kommt es in einigen Fällen noch immer initial zu einer Fehldiagnose mit MS. Wegen der unterschiedlichen Pathogenese sollten die beiden neuroinflammatorischen Erkrankungen jedoch unbedingt voneinander abgegrenzt werden und sind auch unterschiedlich zu behandeln. Dabei ist besonders erwähnenswert, dass einige MS Medikamente bei NMOSD-Patienten unwirksam sind (z. B. Beta Interferone, Fingolimod, Natalizumab, Galtimaracetat Alemtuzumab) oder den Krankheitsverlauf sogar verschlechtern können, indem sie schwere Schübe auslösen oder die Schubfrequenz erhöhen [67-72].

Therapie

Die Zunahme der Behinderung ist bei NMOSD stark mit der Schubhäufigkeit sowie der Schubstärke assoziiert. Durch eine schlechte Erholung von den Erkrankungsschüben kommt es im unbehandelten Krankheitsverlauf zur Akkumulierung von Behinderungen und kann zur Erblindung, Rollstuhlpflichtigkeit und einem vorzeitigen Versterben führen [3, 5]. Ein übergeordnetes Therapieziel ist daher neben der akuten intensiven Schubbehandlung vor allem die Reduktion bzw. die Vermeidung weiterer schwerer Schübe durch eine Langzeittherapie [42, 62].

Akute Schubtherapie

Es liegt zuverlässige Evidenz vor, dass ein früher Behandlungsbeginn von akuten Schüben ein besseres Therapieansprechen ergibt. Bereits wenige Tage Verzögerung in der Therapieeinleitung können das Ansprechen auf die Therapie verschlechtern [18, 29, 73]. Eine

schnelle und gesicherte Diagnose und das rasche Einleiten einer Behandlung ist daher von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg.

Zur Initialtherapie werden akute Schübe in der Regel mit hochdosierten intravenösen (IV) Glukokortikoiden behandelt, der eine orale Ausschleichphase angeschlossen ist. Falls bei den Patienten von vorangegangenen Schüben ein gutes Ansprechen auf eine Apheresetherapie bekannt ist, sollte diese als Initialtherapie des Erkrankungsschubes eingesetzt werden. Es kann entweder ein Plasmaaustausch oder eine Immunadsorption als Apheresetherapie angewendet werden [42, 62].

Bei unzureichender Verbesserung oder bei Verschlechterung der vorliegenden Symptomatik nach der Glukokortikoid Behandlung sollte rasch eine Eskalation der Schubtherapie erfolgen, indem eine Apheresetherapie ohne Therapiepause eingeleitet wird [18, 29, 42, 62].

Langzeittherapie zur Schubprävention

Eine Immuntherapie soll bereits nach dem ersten klinischen Ereignis begonnen werden. Je nach eingesetzter Immuntherapie kann es mehrere Monate dauern, bis sich ein Wirkungseintritt zeigt. Daher wird die orale Glukokortikoid-Behandlung nach der Behandlung eines akuten Schubes fortgesetzt und oral ausgeschlichen, sobald die Immuntherapie wirksam wird [42, 62].

Bis 2019 basierten die Behandlungsempfehlungen auf retrospektiven und prospektiven Fallserien, Expertenerfahrung sowie Fallberichten und umschlossen AQP4-IgG-seropositive und -seronegative Patienten. Als Standardtherapie wurden bis zu dem Zeitpunkt neben den Immunsuppressiva Azathioprin und MMF vor allem der monoklonale Antikörper Rituximab und seltener der monoklonale Antikörper Tocilizumab eingesetzt. Die Wahl der Ersttherapie sollte dabei für die Patienten individuell erfolgen, basierend auf Komorbiditäten, Verträglichkeit und Nebenwirkungen [62]. Bis 2019 war jedoch keines der in der Schubprävention eingesetzten Medikamente offiziell für die Behandlung von NMOSD zugelassen und es liegen zu diesen Arzneimitteln keine RCT aus der EU oder in einer vergleichbaren Population vor.

Off-label Therapien

Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Antikörper, der sich gegen das B-Zell-Oberflächenantigen CD20 richtet und dadurch eine Depletion einer Untergruppe zirkulierender B-Zellen induziert, die das CD20 Antigen tragen [74]. Die Verwendung von Rituximab in der Behandlung von NMOSD-Patienten wurde in einer kleinen randomisiert placebo-kontrollierten Studie aus Japan, einer offenen randomisierten Studie gegenüber Azathioprin sowie in mehreren retrospektiven Kohortenstudien und Fallserien bewertet [74-78]. Aufgrund von fehlenden großen, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten prospektiven Studien gibt es allerdings keine gesicherte Evidenz zur optimalen Dosierung, zu Dosierungsintervallen und zur Therapiedauer für Rituximab als NMOSD-Behandlung. Rituximab kommt im NMOSD-Anwendungsgebiet als off-label Medikament zum Einsatz. Die Dosierungsempfehlungen basieren auf Erfahrungen aus Studien zur Behandlung anderer

Autoimmunerkrankungen. Es gibt in Deutschland daher kein einheitliches, validiertes Behandlungsschema für die Behandlung von NMOSD-Patienten mit Rituximab. Zudem bestehen keine gesicherten Evidenzen zu Dosisanpassungen nach Gewicht, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit. Kontraindikationen bestehen unter anderem bei schwerer Herzinsuffizienz, aktiven schwerwiegenden oder chronischen Infektionen, Schwangerschaft oder Stillzeit sowie bei Kindern unter 18 Jahren [62, 79]. Zu den Nebenwirkungen von Rituximab gehören infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen sowie die Reaktivierung latenter Infektionen [79]. Eine langjährige Behandlung mit Rituximab kann außerdem zu einer Hypogammaglobulinämie führen [80].

Azathioprin

Als Purinanalogon wirkt Azathioprin als Antimetabolit und inhibiert damit die Ribonukleinsäure- (RNA=ribonucleic acid) und Desoxyribonukleinsäure- (DNA=deoxyribonucleic acid) Synthese. Azathioprin hemmt insbesondere sich schnell teilende Immunzellen und damit die körpereigene Immunabwehr [81, 82]. Es gibt eine offene randomisierte Vergleichsstudie gegenüber Rituximab und zusätzliche retrospektive Studien, die eine Wirksamkeit des Präparats bei NMOSD zeigen [74, 78, 83]. Eine Kontraindikation besteht unter anderem bei schwerer Leberfunktionsstörung oder Knochenmarksuppression, bei schwerwiegenden oder chronischen Infektionskrankheiten, bei einer Tumorerkrankung, bei einer Pankreatitis, bei Schwangerschaft oder Stillzeit sowie bei Kindern unter 18 Jahren. Azathioprin ist ein Immunsuppressivum und bringt als solches eine Vielzahl an Nebenwirkungen mit sich. Dazu gehören Infektionen, Übelkeit, Appetitverlust, Leukopenie, Thrombozytopenie, Blutarmut, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse oder Leberfunktionsstörungen [82]. Bei NMOSD-Patienten wurden vermehrt Fälle erhöhter Leberenzymwerte/Hepatoxizität und Haarverlust, Neutropenie, Leukopenie und Übelkeit/Erbrechen/gastrointestinale Störungen beobachtet [84]. Unter Dauertherapie mit Azathioprin steigt das Malignomrisiko nach mehr als zehn Jahren Therapie um den Faktor 4,4 [62].

Mycophenolat Mofetil (MMF)

MMF ist ein selektiver, nicht-kompetitiver, reversibler Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Es wird im Körper zu Mycophenolsäure umgewandelt. Der Wirkmechanismus von MMF liegt in der Hemmung der Synthese von Guanin-enthaltenden Nukleotiden (Guanosinmono-/di-/triphosphat), wodurch die Proliferation von B- und T-Lymphozyten inhibiert wird [42, 85]. Es gibt retrospektive Studien und einzelne prospektive Kohortenstudien, die eine Wirksamkeit bei Patienten mit NMOSD berichten [78, 83, 86-88]. Eine Kontraindikation besteht insbesondere bei Schwangerschaft oder Stillzeit, aber auch bei aktiven schweren oder chronischen Infektionen, bei Vorliegen einer Tumorerkrankung sowie bei Kindern unter 18 Jahren. Als Immunsuppressivum geht MMF mit einer Reihe von Nebenwirkungen einher. Häufige Nebenwirkungen, die auch bei der Behandlung von NMOSD-Patienten beobachtet wurden, sind vermehrte Infektionen, Blutbildveränderungen (Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie), abnormale Leberfunktionswerte und gastrointestinale Nebenwirkungen (Colitis, Übelkeit, Erbrechen) [42, 85, 88]. Zudem geht eine Langzeittherapie mit einem erhöhten kanzerogenen Risiko einher [42].

Tocilizumab

Tocilizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der sich gegen den IL-6-Rezeptor richtet und dadurch zu einer Hemmung des IL-6-Signalweges führt [89-91]. Als IL-6 Inhibitor hat Tocilizumab ein ähnliches Wirkprinzip wie der monoklonale Antikörper Satralizumab, der im Jahr 2021 zur Behandlung der NMOSD zugelassen wurde [92]. Es gibt eine offene, randomisierte Studie aus China, die die Wirksamkeit von Tocilizumab gegenüber Azathioprin bei NMOSD-Patienten untersuchte [93] sowie mehrere prospektive Fallserien und eine retrospektive Beobachtungsstudie zu der Wirksamkeit und Sicherheit von Tocilizumab [94-96]. Häufige Nebenwirkungen bei der Therapie mit Tocilizumab, die auch bei NMOSD-Patienten beobachtet wurden, sind vermehrte Infektionen, erhöhte Blutfettwerte, ein verändertes Blutbild (Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie) und erhöhte Leberenzyme [62, 89]. Insbesondere bei Patienten mit einer Divertikulitis in der Vorgeschichte sollte eine Behandlung nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung in Erwägung gezogen werden [62, 89].

Zugelassene Therapien für die Behandlung von NMOSD

Inebilizumab, Eculizumab und Satralizumab sind seit 2019 (Eculizumab), 2021 (Satralizumab) bzw. 2022 (Inebilizumab) zur Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten in Europa zugelassen [92, 97, 98]. Bei allen drei Medikamenten handelt es sich um monoklonale Antikörper, deren therapeutische Effekte in RCTs untersucht wurden [99-102].

Eculizumab

Eculizumab ist ein Komplementinhibitor und blockiert den letzten Schritt der Komplementkaskade (C5). Eculizumab ist für die Behandlung von Erwachsenen mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD zugelassen, die einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen [42, 97, 103]. Das Medikament wird als IV Infusion in den ersten vier Wochen wöchentlich verabreicht [103]. In der anschließenden Erhaltungsphase wird Eculizumab alle zwei Wochen gegeben. Da ca. 80–90 % aller NMOSD-Patienten einen schubförmigen Verlauf aufweisen, stellt Eculizumab eine Ersttherapie Option in der Behandlung der NMOSD dar. Eine Behandlung mit Eculizumab kann mit Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Störungen des Verdauungssystems und des Blutbildes einhergehen [103]. Es ist bekannt, dass eine Blockade des Komplementsystems das Risiko von Infektionen erhöht, wobei eine Infektion mit bekapselten Bakterien ein besonders hohes Risiko darstellt (z. B. *Neisseria meningitidis*) [103, 104]. Es gibt Berichte von schwerwiegenden bzw. tödlich verlaufenden Meningokokken- sowie Aspergillus-Infektionen bei mit Eculizumab behandelten Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie und (atypischem) hämolytisch-urämischem Syndrom [62]. Daher sollte vor der Behandlung mit Eculizumab eine Meningokokken-Impfung erfolgen [80, 103]. Eine Impfung reicht möglicherweise nicht aus, um Meningokokken-Infektionen zu verhindern [103]. Einige Gesundheitsdienstleister empfehlen prophylaktische Antibiotika auch für geimpfte Patienten während der Dauer der Eculizumab-Behandlung und setzen die Patienten damit einem langfristigen Antibiotikaeinsatz aus [105]. Alle Patienten sollten auf frühe Anzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Verdacht auf eine Infektion sofort untersucht und bei Bedarf mit geeigneten Antibiotika behandelt werden [103].

Satralizumab

Satralizumab inhibiert den IL-6-Rezeptor und ist eine Weiterentwicklung des im off-label Gebrauch eingesetzten Antikörpers Tocilizumab [91]. Es verspricht durch ein verbessertes intrazelluläres Antikörper-Recycling ein längeres Dosierungsintervall sowie eine längere Wirksamkeit im Vergleich zu Tocilizumab. Satralizumab wird als subkutane Injektion verabreicht [106]. Die ersten drei Behandlungen werden alle zwei Wochen gegeben. In der anschließenden Erhaltungsphase wird Satralizumab alle vier Wochen verabreicht. Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Satralizumab sind Kopfschmerzen, Arthralgie, eine verringerte Leukozytenzahl, Hyperlipidämie sowie injektionsbedingte Reaktionen [106]. Eine Kontraindikation besteht bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder anderer Bestandteile des Arzneimittels. Bei Patienten mit aktiver Infektion ist die Anwendung von Satralizumab auszusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle ist.

Aktuelle Behandlungsempfehlungen gemäß Leitlinien

In den aktuellen Leitlinien der DGN sind Satralizumab und Inebilizumab derzeit nicht enthalten, da sie zum Zeitpunkt der letzten Aktualisierung (Mai 2021) noch nicht zugelassen waren [42] (Abbildung 3-5). Neben Eculizumab werden dort in der Langzeittherapie zur Schubprävention bei NMOSD-Patienten nur off-label Medikamente empfohlen, deren Wirksamkeit und Sicherheit nicht durch prospektive randomisierte placebo-kontrollierte Studien belegt ist. Die S2k-Leitlinie des DGN war bis zum 17.02.2022 gültig. Nach einer Verlängerung ist die Leitlinie nun bis zum 31.8.2022 gültig, dennoch wird eine Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen benötigt, um sicherzustellen, dass die Empfehlungen zur Versorgung der Patienten relevant und aktuell bleiben. Aus der Stellungnahme der DGN zu dem zweiten Beratungsgespräch am 09.02.2022 geht hervor, dass sich mit der Zulassung neuer Arzneimittel Änderungen in den Behandlungspfaden ergeben müssen, da der Einsatz von off-label Therapien aufgrund von Haftungs- und Regressrisiken nur noch schwer umzusetzen sein wird [107].

Der Therapiebeginn soll aufgrund der schwerwiegenden neurologischen Konsequenzen so schnell wie möglich erfolgen, wobei der Einsatz einer Therapieoption individuell für die Patienten und mit Rücksicht auf eventuelle Begleiterkrankungen erfolgen soll [42]. Eculizumab wird in der deutschen Leitlinie erst auf der zweiten Behandlungsstufe empfohlen, wenn ein schubförmiger Verlauf vorliegt und nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Nach dem Auftreten einer erneuten Schubaktivität soll ein Wechsel zu einer anderen Therapie in Erwägung gezogen werden. Es gibt derzeit keine einheitlichen Empfehlungen zur Therapieabfolge. Laut dem im Dezember 2021 aktualisierten Qualitätshandbuch des Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) werden Satralizumab und Rituximab zur Initialtherapie von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten empfohlen, die einen gesicherten Schub aufweisen [62]. Azathioprin und MMF spielen mittlerweile eine untergeordnete Rolle bei der initialen Therapie der NMOSD und werden nur in Einzelfällen eingesetzt.

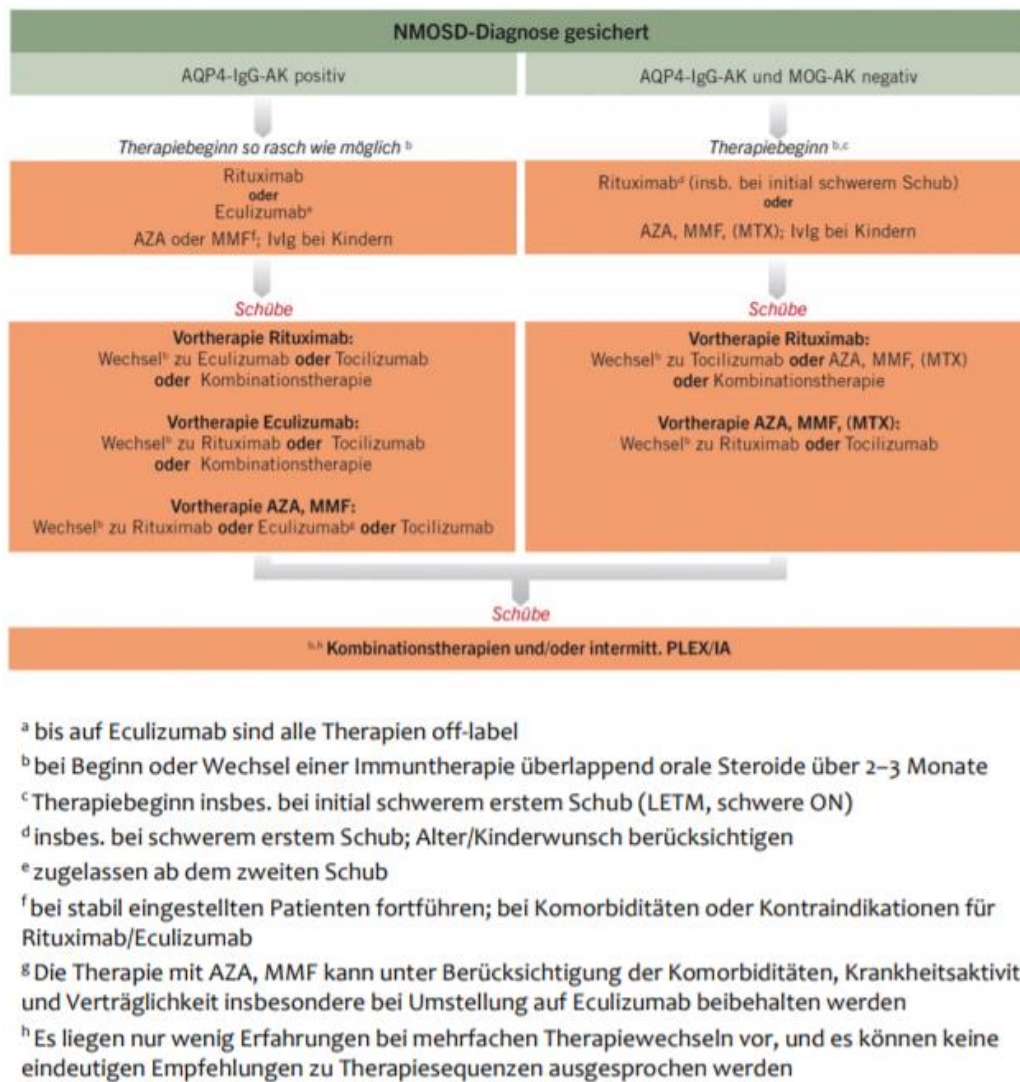


Abbildung 3-5. NMOSD-Langzeittherapie

Entnommen aus: Hemmer et al., 2021 [42].

AK=Autoantikörper, AQP4=Aquaporin 4, AZA=Azathioprin, IA=Immunadsorption, IgG=Immunglobulin G, IvIg=Intravenöse Immunglobuline, LETM=Langstreckige extensive transverse Myelitis, MMF=Mycophenolat Mofetil, MOG=Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein, MTX=Methotrexat, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, ON=Optikusneuritis, PLEX=Plasmaaustausch (plasma exchange)

Es wird davon ausgegangen, dass Inebilizumab entsprechend der zugelassenen Indikation und aufgrund des Wirkmechanismus ebenfalls als Initialtherapie empfohlen wird. Dies resultiert aus dem CD19+ B-Zell depletierenden Wirkmechanismus, der spezifisch an dem pathogenen Ursprung der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD ansetzt, sodass hier von einem optimalen initialen Therapieansatz auszugehen ist.

Charakterisierung der Patientengruppe

Die Zielpopulation von Inebilizumab in Deutschland sind erwachsene Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind [108].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Zielsetzung der NMOSD-Therapie

NMOSD ist eine schwerwiegende, neurologische Autoimmunerkrankung, die mit schweren Erkrankungsschüben und Symptomen einhergeht [3]. 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 [3, 26]. Unbehandelt verstirbt sogar etwa ein Drittel der Patienten durch respiratorische Komplikationen [26]. Jeder NMOSD-Krankheitsausbruch bringt das Risiko einer fortschreitenden und zunehmenden Behinderung mit sich und kann lebensbedrohlich sein [3, 26, 47]. 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.

Da es sich bei NMOSD um eine chronische Erkrankung handelt, sollten die eingesetzten Therapien in der NMOSD-Schubprävention zudem eine evidenzbasierte langfristige Wirksamkeit, ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Verträglichkeit aufweisen.

Bisherige Therapieoptionen

Die neuesten 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 [42, 62]. Zu einem großen Teil werden dort als Langzeittherapie zur Behandlung von NMOSD-Patienten off-label Anwendungen empfohlen (Rituximab, Azathioprin, MMF). Zu diesen im Anwendungsgebiet der NMOSD nicht zugelassenen Therapien liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus prospektiven, RCT vor, die auf den deutschen Versorgungskontext anwendbar sind [74, 75, 83, 86, 93]. Die Evidenzlage für den Einsatz dieser therapeutischen Optionen ist unzureichend und entspricht nicht den erwarteten Standards für eine offizielle behördliche Zulassung. Zur Anwendung bei NMOSD gibt es für diese Arzneimittel keine eindeutigen Empfehlungen zur Therapieabfolge oder -dauer, noch gibt es validierte und einheitliche Dosierungsschemata [42, 62].

Vermeidung der Schubaktivität

Die Behandlung mit einer der bisher verfügbaren off-label Therapieoptionen ist auch mit therapierefraktären Fällen assoziiert. 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 [109]. Im Vergleich dazu besteht bei unbehandelten Patienten eine Jahresschubrate von 1,3 [5].

Symptome

Daten aus einer fragebogenbasierten Querschnittsstudie der NEMOS Studiengruppe, die 166 Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD aus den Jahren 2017–2019 bezüglich der Auswirkungen von Schmerz und Depression auf die Lebensqualität analysierte, zeigten dass 75,3 % dieser Patienten trotz Behandlung noch immer an chronischen NMOSD-bedingten Schmerzen leiden [110, 111]. Es wurde festgestellt, dass die Schmerzintensität und ein depressiver Zustand miteinander assoziiert sind, wobei 39,8 % der Patienten unter Depressionen litten. Nahezu 2/3 der Patienten (62,7 %) wurden mit Rituximab behandelt. 12,0 % erhielten Azathioprin, 4,8 % nahmen MMF ein und 7,8% erhielten keine Immuntherapie. Die Daten dieser Studie zeigen, dass die Schmerzintensität zwar geringer war als in früheren Studien, die Schmerzintensität und die Depressionen jedoch nach wie vor nicht ausreichend behandelt werden und die Lebensqualität von NMOSD-Patienten stark beeinträchtigen.

Unerwünschte Ereignisse

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 [82, 85]. Zudem können bei der Behandlung mit diesen Immunsuppressiva Unverträglichkeiten entstehen oder es setzt ein Wirkverlust einhergehend mit erneuten Krankheitsschüben ein, was einen Therapiewechsel erfordert [62].

Insbesondere bei der betrachteten Zielpopulation bestehen hinsichtlich der Sicherheitsprofile der verabreichten Medikamente aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen und klinischen Evidenzlage Unsicherheiten. Darüber hinaus existieren keine Risk-Management Pläne für die nicht-zugelassenen Therapien zur Minimierung des Risikos für die Patienten. Die Behandlung von NMOSD-Patienten mit einer off-label Therapie erfordert demnach eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung durch die behandelnden Ärzte, da es nur wenige qualitativ hochwertige Studien für die NMOSD-Population gibt.

Langfristige Wirksamkeit

Es gibt bislang nur wenig gesicherte Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit der bisher eingesetzten off-label Präparate und keine, die direkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind [112-114].

Seit August 2019 (Eculizumab) und Juni 2021 (Satralizumab) sind in Europa zwei zugelassene Medikamente für die Behandlung von NMOSD verfügbar [92, 97]. Aufgrund der Heterogenität der NMOSD-Patienten in Bezug auf Schubfrequenz, Schubstärke, Schuberholung, Krankheitsgeschichte, Unverträglichkeiten oder Begleiterkrankungen, besteht weiterhin ein medizinischer Bedarf an zugelassenen, langfristig wirksamen und sicheren Therapiealternativen für die Behandlung von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten, die explizit für die Pathophysiologie von NMOSD entwickelt worden sind. Es fehlt insbesondere an Erstlinientherapieoptionen, die hoch wirksam das Auftreten weiterer Schübe verhindern, die die Behinderungsprogression aufhalten, ein gutes, langfristiges Sicherheitsprofil aufweisen sowie durch eine geringe Behandlungslast (z. B. eine niedrige Dosierungsfrequenz) eine hohe Therapietreue ermöglichen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Inebilizumab

Mit der Zulassung von Inebilizumab steht nun eine weitere Therapieoption zur Verfügung, deren einzigartiger Wirkmechanismus auf der Eliminierung AQP4-IgG produzierender reifer CD19+ B-Zellen basiert und somit innerhalb der NMOSD-Signalkaskade direkt an dem pathogenen Ursprung ansetzt und damit ideal auf die Ursache der Erkrankung ausgerichtet ist [98, 108].

Die Zulassungsstudie von Inebilizumab, N-MOMentum, ist mit 230 eingeschlossenen NMOSD-Patienten, davon 213 mit seropositivem AQP4-IgG-Status, die größte multizentrische, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie im Anwendungsgebiet NMOSD [99]. Ihr Studiendesign und die große Zahl an eingeschlossenen Patienten gibt den Ergebnissen der Studie einen hohen Grad an Evidenz und eine sehr gute Ergebnissicherheit hinsichtlich der untersuchten Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab. Zusätzlich liegen für Inebilizumab Langzeitdaten von über 730 Patienten-Jahren vor, die die Wirksamkeit und langfristige Sicherheit der Therapie für AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten bestätigen [115-118].

Vermeidung der Schubaktivität

In der Zulassungsstudie N-MOMentum zeigte sich Inebilizumab hoch wirksam in der Reduzierung des NMOSD-Schubrisikos [99]. Während der randomisiert-kontrollierten Phase (RCP=*Randomized Controlled Period*) reduzierte eine Behandlung mit Inebilizumab das Schubrisiko bei AQP4-IgG-seropositiven Patienten um 77 %. Am Ende der RCP waren 89 % der AQP4-IgG-seropositiven Patienten schubfrei.

Symptome

Inebilizumab ist die einzige Therapie, die einen konsistenten, klinisch relevanten und anhaltenden Effekt in der Stabilisierung der Behinderungsprogression, gemessen am EDSS zeigt. Es wurde eine mediane Veränderung des EDSS-Wertes von $\leq 0,5$ gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Follow-up Zeit (>4 Jahre) verzeichnet [115]. Durch die Behandlung mit Inebilizumab wurde zudem eine Reduktion der kumulativen Zahl von NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalten, die länger als eine Übernachtung dauerten, um etwa 70 % erreicht [99, 115]. In der N-MOMentum-Studie wurde zudem ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten bezüglich des

Schmerzes in den Beinen ermittelt, der in der Subgruppe „Anzahl vorheriger NMOSD-Schübe ≥ 2 “ ein patientenrelevantes Ausmaß annimmt (siehe Modul 4).

Unerwünschte Ereignisse

Während der RCP der N-MOMentum-Studie hatte Inebilizumab eine vergleichbare Sicherheit und Verträglichkeit wie Placebo, es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Zudem zeigt Inebilizumab ein langfristiges gutes Sicherheitsprofil (Beobachtungszeit ≥ 4 Jahre). Die Infektionsraten und der Schweregrad der Infektionen nahmen im Verlauf der Behandlung nicht zu [115].

Langfristige Wirksamkeit

Daten der OLP-Erweiterung der N-MOMentum-Studie zeigen eine langfristige Wirksamkeit von Inebilizumab. Es handelt sich dabei um die größte Langzeit-Studie in der Indikation NMOSD mit 201 AQP4-IgG-seropositiven Patienten, von denen 75 Patienten mehr als vier Jahre beobachtet wurden [115]. Nach mehr als vier Jahren wurde eine Jahresschubrate von 0,052 (95% KI, 0,029–0,092) Schüben pro Person/Jahr berichtet. Mehr als 80 % der mit Inebilizumab behandelten AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten waren vier Jahre nach Behandlungsbeginn schubfrei [115].

Subgruppen/Heterogenität

Eine Post-hoc Analyse zeigte zudem, dass bei 92 % der Patienten, die zuvor mit Rituximab behandelt wurden, keine Schübe nach dem Wechsel auf Inebilizumab auftraten [119]. Der mediane Zeitraum zwischen der letzten Rituximab-Dosis und der Randomisierung von N-MOMentum betrug 1,5 Jahre und die Einnahme von Rituximab innerhalb von sechs Monaten vor der Untersuchung war ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie. Vor der Aufnahme in die N-MOMentum-Studie hatten 17 Patienten eine Rituximab-Therapie erhalten, und sieben (41 %) hatten während der Behandlung mit Rituximab einen Schub erlitten. Von diesen sieben Patienten erlitt keiner einen Schub nach Beginn der Behandlung mit Inebilizumab. Die Daten deuten darauf hin, dass Inebilizumab bei Patienten, die zuvor mit Rituximab behandelt worden sind, wirksam ist.

Zusammenfassung und Fazit

Inebilizumab ist die erste und einzige CD19+ B-Zell-depletierende Monotherapie, die bei erwachsenen AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten durch gezielte B-Zell-Depletion nachweislich zu einer Schubreduktion führt. Inebilizumab zeigt zudem bei bereits vorbehandelten Patienten eine hohe Wirksamkeit und stellt somit auch bei einem Therapiewechsel eine effektive zugelassene Behandlungsoption, dar.

Für NMOSD-Patienten bedeutet dies eine potenziell langanhaltende Therapie, die dazu beitragen kann, schwere Schübe auf der Grundlage eines sicheren und verträglichen klinischen Profils zu reduzieren. Zudem stellt eine Therapie mit Inebilizumab durch das lange Dosierungsintervall eine im Vergleich zu Satralizumab und Eculizumab geringe Behandlungslast dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das derzeitige Spektrum von NMOSD wurde durch die vom IPND überarbeiteten Diagnosekriterien aus dem Jahr 2015 definiert [49]. Vor der Einführung des Begriffs NMOSD war die Diagnose enger gefasst, sodass hauptsächlich schwere Fälle von beidseitiger Optikusneuritis und Myelitis der Erkrankung zugeordnet wurden. Die Krankheit wurde zuvor, abgeleitet von den Hauptmanifestationen, die zu der Zeit bekannt und akzeptiert waren, nur als NMO bezeichnet. Der AQP4-IgG-Nachweis gehört seit 2007 zu den NMO-Diagnosekriterien und gilt heute als ein wichtiger Biomarker in der Differentialdiagnostik gegenüber MS [1, 42]. Erst im Jahr 2015 wurde die NMO auf ein breiteres Spektrum ausgeweitet und ist in dem Begriff NMOSD aufgegangen [49]. Mit der Entdeckung hochspezifischer Autoantikörper wurde erkannt, dass bei NMOSD auch andere typische Schublokalisationen wie der Hirnstamm mit der Area postrema oder andere Hirnregionen betroffen sind.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Aus der Fachliteratur geht hervor, dass Frauen mit beschriebenen Verhältnissen von 10:1 bis 2:1 häufiger von NMOSD betroffen sind als Männer [3, 49]. Der mediane Altersgipfel beim Ausbruch der Erkrankung liegt bei etwa 39 Jahren [1]. Zur Recherche der stationär behandelten NMOSD-Patienten in Deutschland wurden die Krankenhaus-Fallzahlen im Datenbrowser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) abgerufen. Betrachtet wurden die Datenlieferung 2019 gruppiert nach 2020 und die Datenlieferung 2020 gruppiert nach 2021. Die abgefragten Parameter waren die Hauptdiagnose nach ICD-10 G36.0 und die Altersklasse Patienten ab dem 18. Lebensjahr. Bei der Betrachtung der Krankenhaus-Fallzahlen des InEK ist zu erkennen, dass in den Jahren 2019 und 2020 durchschnittlich 1.125 erwachsene (≥ 18 Jahre) NMOSD-Patienten in Deutschland stationär behandelt werden mussten [120, 121]. Diese Zahl entspricht nicht unbedingt der Prävalenz, da darin auch Patienten enthalten sein können, die mehrere stationäre Aufenthalte pro Jahr aufweisen. Anhand der Prozeduren lässt sich ableiten, dass vielfach die Behandlung mit Immuntherapeutika während eines stationären Aufenthaltes durchgeführt worden ist. An diesen Daten zeigt sich auch, dass auch in Deutschland überwiegend Frauen von der Erkrankung betroffen sind (ca. 72 % in den Jahren 2019 und 2020) und dass der Altershöhepunkt in Deutschland zwischen dem 40. und dem 49. Lebensjahr liegt. Die Zahlen der geschlechts- und altersspezifischen Merkmale in Deutschland stimmen somit mit den in der Literatur berichteten Zahlen überein.

Einfluss der aktualisierten Diagnosekriterien

Die aktualisierten Diagnosekriterien von 2006 zu 2015 hatten einen Einfluss auf die Zahl der mit NMOSD identifizierten Patienten. Nach 2015 wurde bei mehr Patienten die Diagnose NMOSD gestellt als nach den früheren Diagnosekriterien von 2006.

Zur Veranschaulichung des Einflusses der geänderten NMOSD-Diagnosekriterien von 2006 zu 2015 auf die Patientenzahlen in Europa werden im Folgenden die Patientendaten aus Dänemark und Spanien in Tabelle 3-1 dargestellt. In den beiden Studien wurde die Prävalenz entsprechend der NMOSD-Diagnosekriterien von 2006 und 2015 ausgewertet [122, 123].

Tabelle 3-1: Inzidenz und Prävalenz von NMOSD in Katalonien und Dänemark nach Diagnosekriterien von 2006 und 2015

Land/Region	Inzidenz NMOSD (pro 100.000 Personenjahre) (95% KI) [Inzidente Fälle]		Prävalenz NMOSD (pro 100.000 Personen) (95% KI) [Prävalente Fälle]	
	Diagnosekriterien		Diagnosekriterien	
	2006	2015	2006	2015
Dänemark Papp et al., 2018	0,0286 (0,0143–0,0512) [11]	0,0702 (0,0463–0,1022) [27]	0,566 (0,370–0,830) [26]	1,090 (0,808–1,440) [50]
Spanien (Katalonien) Sepúlveda et al., 2018	0,040 (0,026–0,055) [30]	0,063 (0,045–0,081) [47]	0,58 (0,57–0,60) [44]	0,89 (0,87–0,91) [67]
Epidemiologische Studien zur Prävalenz von NMOSD in europäischen Ländern und Regionen [122, 123]. KI=Konfidenzintervall, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen				

Nach Anpassung der Diagnosekriterien im Jahr 2015 liegen die Inzidenz und die Prävalenz höher, als es nach den ursprünglichen Kriterien von 2006 der Fall war. In Spanien liegt die Prävalenz nach den 2015 festgelegten Kriterien um 1,53-fach und in Dänemark um 1,93-fach höher als nach den 2006 festgelegten Diagnosekriterien [122, 123]. Die Prävalenz in europäischen Ländern ist damit auch nach den aktualisierten Kriterien dennoch als niedrig und im Bereich der seltenen Erkrankungen einzustufen. Dies wird auch durch die Europäische Kommission bestätigt, die die NMOSD als seltenes Leiden mit einer Prävalenz <5/10.000 einstuft [92, 97]. Dabei ist zu beachten, dass die dargestellten NMOSD-Zahlen die Patientenzahlen der gesamten NMOSD-Population einschließlich seropositiver und seronegativer AQP4-IgG Patienten widerspiegeln. Eculizumab, Satralizumab sowie Inebilizumab sind allerdings nur zur Behandlung von NMOSD-Patienten zugelassen, die AQP4-IgG-seropositiv sind. Aus der Fachliteratur geht hervor, dass diese Autoantikörper bei etwa 70–90 % aller NMOSD-Patienten festgestellt wurden [2-4]. Die Zulassung bezieht sich daher nur auf AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten, deren Prävalenz und Inzidenz unterhalb der in Tabelle 3-1 abgebildeten Zahlen liegt.

Zu der Zielpopulation erwachsener AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patienten liegen keine exakten epidemiologischen Daten für Deutschland vor. Nach Angaben der deutschen

S2k-Leitlinie sind schätzungsweise 1.500 bis 2.000 Menschen an NMOSD erkrankt, was einer Prävalenzrate in der Bevölkerung von ca. 1,8–2,4 pro 100.000 Personen entspricht [42]. Zu diesen Werten sind allerdings keine Quellen in der Leitlinie angegeben, weshalb für die Schätzung der Patientenzahlen in Deutschland die Fachliteratur nach relevanten epidemiologischen Studien durchsucht wurde. Zur Abschätzung der Patientenzahl in der Zielpopulation in Deutschland werden im Folgenden nur nationale und internationale Studien berücksichtigt, die die Diagnosekriterien von 2015 anwenden. Ältere Quellen sind aufgrund der geänderten Diagnosekriterien von 2006 zu 2015 schwer zu interpretieren und werden daher mit Blick auf die Zielpopulation AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patienten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz in Deutschland nicht herangezogen.

NMOSD-Inzidenz

Da für Deutschland keine validen Patientendaten zur NMOSD vorliegen, werden im Folgenden europäische Studien zur Ableitung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass es in Deutschland von anderen europäischen Ländern abweichende Inzidenzen gibt.

Nach Recherchen der relevanten Fachliteratur finden sich Quellen aus Spanien, Dänemark, Ungarn und Portugal die Inzidenzen angeben [122-126]. Die Inzidenz der NMOSD liegt bei 0,063 Fällen pro 100.000 Personenjahre in Katalonien und 0,132 Fällen pro 100.000 Personenjahre in Ungarn (Tabelle 3-2). Die Inzidenz in Dänemark wird mit 0,07/100.000 Personenjahre angegeben und die in Portugal mit 0,21/100.000 Personenjahre.

Tabelle 3-2: Inzidenz von NMOSD in anderen europäischen Ländern nach Diagnosekriterien von 2015

Land/Region	Bezugsjahr/ Periode	Inzidente Fälle (N)	Inzidenz NMOSD (Fälle pro 100.000 Personenjahre) (95% KI)	Referenz
Spanien (Katalonien)	2006–2016	47	0,063 (0,045–0,081)	Sepúlveda et al., 2018
Dänemark	2007–2013	27	0,070 (0,0463–0,1022)	Papp et al., 2018
Ungarn	2006–2015	101	0,132 (0,108–0,161)	Papp et al., 2020
Portugal	2018–2019	44	0,21 (0,16–0,29)	Santos et al., 2018
Epidemiologische Studien zur Inzidenz von NMOSD in europäischen Ländern und Regionen [122-125]. KI=Konfidenzintervall, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen				

Bei Betrachtung der Validität der Einzelquellen wurde eine Studie aus der Region Zentral-Dänemark von Dale et al., 2018 ausgeschlossen, da in dieser berichtet wird, dass alle bis auf einen auf AQP4-IgG getesteten Patienten in der Studie seronegativ waren [127]. Damit wird impliziert, dass sich unter den in der Inzidenz abgebildeten Patienten keine

AQP4-IgG-seropositiven Fälle befinden. Da aus anderen Studien hervorgeht, dass etwa 70–90 % aller NMOSD-Patienten AQP4-IgG-seropositiv sind [2-4], ist zu hinterfragen, ob es sich bei den dargestellten Patienten dieser Studie tatsächlich um NMOSD-Fälle handelt. Des Weiteren wurde die Studie von O’Connell et al., 2020 zu der Inzidenz in der Region Oxfordshire im Vereinigten Königreich bei der Abschätzung der Inzidenz nicht berücksichtigt, da die berichtete Fallzahl als zu gering angesehen wird, um repräsentativ für das gesamte Vereinigte Königreich zu sein [128]. Außerdem werden die kleinen Zahlen und großen Konfidenzintervalle als nicht zuverlässig für die Einbeziehung in die Schätzung der Patientenzahlen für Deutschland angesehen.

NMOSD-Prävalenz

NMOSD-Prävalenz in Europa basierend auf Fachliteratur

Aus der relevanten Fachliteratur ergeben sich nach Eingrenzung der Studien auf solche, die die aktuellen Diagnosekriterien von 2015 angewendet haben, NMOSD-Prävalenz in Europa mit einer Spannbreite zwischen 0,89 bis 1,91/100.000 Personen (Tabelle 3-3). Die betrachteten Studien entsprechen den Studien, die zur Abbildung der Inzidenz in anderen europäischen Ländern herangezogen wurden (siehe Tabelle 3-2) [122-125].

Tabelle 3-3: Prävalenz von NMOSD in anderen europäischen Ländern nach Diagnosekriterien von 2015

Land/Region	Prävalenzdatum	Prävalente Fälle NMOSD (N)	Prävalenz NMOSD (Fälle pro 100.000 Personen) (95% KI)	Referenz
Spanien (Katalonien)	1. Januar 2016	67	0,89 (0,87–0,91)	Sepúlveda et al., 2018
Dänemark	1. Januar 2014	50	1,09 (0,808–1,440)	Papp et al., 2018
Ungarn	1. Januar 2016	123	1,91 (1,52–2,28)	Papp et al., 2020
Portugal	31. Dezember 2018	73	1,71 (1,47–1,98)	Santos et al., 2021
Epidemiologische Studien zur Prävalenz von NMOSD in europäischen Ländern und Regionen [122-125]. KI=Konfidenzintervall, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen				

In der Real-World Analyse von Knapp et al., 2021 wurde auf der Grundlage von deutschen Krankenkassendaten zwischen dem 1. Januar 2013 und dem 31. Dezember 2019 eine Prävalenz für NMOSD von 1,09/100.000 Personen in Deutschland ermittelt [129]. Es wurde dabei auf die Vergleichbarkeit der ermittelten Prävalenz mit anderen europäischen Ländern, inklusive Dänemark, hingewiesen.

Prävalenz und Inzidenz in Spanien (Katalonien)

In der Studie von Sepúlveda et al., 2018 wurde eine klinisch-basierte retrospektive Analyse in der Region Katalonien in Spanien durchgeführt, in der die Autoren Daten aus mehreren Quellen heranzogen, unter anderem durch direkten Kontakt zu allen katalonischen Krankenhäusern, von identifizierten Fällen durch das katalonische Gesundheitsüberwachungssystem und durch die Registrierung von AQP4-IgG und MOG-IgG Antikörper-Nachweisen [123]. In dem Zeitraum von 2006 bis 2016 wurde nach den Kriterien von 2015 eine Prävalenz von 0,89 (95 % KI, 0,87–0,91) pro 100.000 Personen ermittelt (Tabelle 3-3). Die Inzidenzrate in diesem Zeitraum liegt nach den aktuellen Kriterien bei 0,063 (95 % KI, 0,045–0,081) pro 100.000 Personenjahre (Tabelle 3-2).

Zudem wird die Prävalenzrate für Patienten angegeben, die AQP4-IgG-seropositiv sind. Diese liegt bei den 13 Patienten zwischen 18 und 39 Jahren bei 0,62 (95 % KI, 0,59–0,66), bei den 20 Patienten zwischen 40 und 59 Jahren bei 0,89 (95 % KI, 0,85–0,92) und bei den 14 Patienten über 60 Jahren bei 0,78 (95 % KI, 0,74–0,82) pro 100.000 Personen (Tabelle 3-4). Nach Zusammenfassung der Altersgruppen ab 18 Jahren ergibt sich für AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten bei einer Populationsgröße von 6.094.025 eine Gesamtprävalenz von 0,77 (95 % KI, 0,5667–1,0256) pro 100.000 Personen (eigene Berechnung) (Tabelle 3-4, Tabelle 3-6). Das Konfidenzintervall wurde anhand des exakten Clopper-Pearson Intervalls mit SAS berechnet [130].

Tabelle 3-4: Schätzungen der Prävalenz von NMOSD in Katalonien stratifiziert nach Altersgruppen und serologischem Status gemäß den Kriterien von 2015

NMOSD	Altersgruppe (Jahre)						
	18–39		40–59		≥60		Insgesamt ≥18
	Prävalente Fälle, 2016	Prävalenz/ 100.000 (95 % KI)	Prävalente Fälle, 2016	Prävalenz/ 100.000 (95 % KI)	Prävalente Fälle, 2016	Prävalenz/ 100.000 (95 % KI)	Prävalenz/ 100.000 (95 % KI)
AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	13	0,62 (0,59–0,66)	20	0,89 (0,85–0,92)	14	0,78 (0,74–0,82)	0,77 (0,5667–1,0256) ^a
a: Berechnete Prävalenz für erwachsene mit AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten auf Basis der zugrunde liegenden Population ≥18 Jahre und dem Anteil der prävalenten Fälle mit AQP4-IgG-seropositivem Status. Das Konfidenzintervall (95 %) wurde als exaktes Clopper Pearson Intervall mit SAS berechnet. Epidemiologische Studie zur Prävalenz von NMOSD in Katalonien [123]. AQP4=Aquaporin 4, KI=Konfidenzintervall, IgG=Immunglobulin G, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen							

Prävalenz und Inzidenz in Dänemark

In der Studie von Papp et al., 2018 wurde eine multizentrische, historisch-prospektive Analyse in Dänemark durchgeführt, in der Daten aus dem dänischen nationalen Patientenregister, dem dänischen MS Register und Daten aus neurologischen Abteilungen und Laboren, die

AQP4-IgG-Testung anboten, zusammengeführt wurden [122]. Die Fälle wurden nach den Diagnosekriterien von 2006 und zusätzlich nach den IPND Kriterien von 2015 ausgewertet und durch ein Expertenkomitee individuell bestätigt. Die Studie identifizierte in dem Zeitraum von 2007 bis 2014 insgesamt 56 NMOSD-Fälle nach den Kriterien von 2015. Fünf der 56 Patienten starben vor dem Datum der Prävalenzberechnung und bei einem Patienten trat die Krankheit nach dem 1. Januar 2014 auf, sodass 50 Patienten im Alter von 16 Jahren und älter verbleiben. Daraus ergibt sich eine NMOSD-Gesamtprävalenz von 1,09 (95 % KI, 0,808–1,44) pro 100.000 Personen (Tabelle 3-3). Es wurden 27 Patienten identifiziert, bei denen die Krankheit im Untersuchungszeitraum auftrat, was zu einer Gesamtinzidenz von 0,07 (95 % KI, 0,046–0,102) pro 100.000 Personenjahre (Tabelle 3-2). Von den 50 NMOSD-Fällen gemäß den aktuellen Kriterien waren 35 AQP4-IgG-seropositiv (70 %). Nach den Diagnosekriterien von 2015 lag die Prävalenz der AQP4-IgG-seropositiven Patienten bei 0,762 (95 % KI, 0,531–1,060) (Tabelle 3-6). Es wurden keine signifikanten regionalen Unterschiede festgestellt. Die erhobenen Daten stimmen mit Daten zu vergleichbaren Populationen überein.

Prävalenz und Inzidenz in Ungarn

Die Studie von Papp et al., 2020 führte eine retrospektive multizentrische bevölkerungsbasierte Studie durch und sammelte Daten zu NMOSD-Patienten in dem Zeitraum zwischen dem 1. Januar 2006 und dem 31. Dezember 2016 auf der Grundlage der IPND-Kriterien von 2015 [124]. Die gesammelten Daten stammen aus 234 MS Kliniken, die über das Land verteilt waren. Die Studie identifizierte insgesamt 154 NMOSD-Patienten, die 16 Jahre oder älter waren. Zum 1. Januar 2016 wurden 123 lebende Patienten in die Berechnung der Prävalenz einbezogen. Es wurde eine Gesamtprävalenz für NMOSD von 1,91 (95 % KI, 1,52–2,28) pro 100.000 Personen (Tabelle 3-3) ermittelt bei einer Gesamtinzidenz von 0,132 (95 % KI, 0,108–0,161) pro 100.000 Personenjahre (Tabelle 3-2). Unter Berücksichtigung des Serostatus wurde für 103 AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten eine Prävalenz von 1,61 pro 100.000 Personen (95 % KI, 1,31–1,95) (Tabelle 3-6) erfasst. Die ermittelten Zahlen für Ungarn liegen höher als die beobachteten Zahlen in Dänemark und Katalonien.

Prävalenz und Inzidenz in Portugal

Die Studie von Santos et al., 2021 ist eine klinisch-basierte Erhebung zur Charakterisierung der NMOSD-Epidemiologie in der portugiesischen Bevölkerung auf Grundlage der überarbeiteten IPND Diagnosekriterien von 2015 [49, 125]. Es handelt sich um eine landesweite multizentrische Studie, die Daten von 24 Zentren für Erwachsene und drei neuropädiatrischen Abteilungen zwischen dem 1. Januar 2018 und dem 31. Dezember 2019 sammelte. Insgesamt wurden 180 NMOSD-Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon hatten 144 Patienten einen positiven Serostatus (77 Patienten mit AQP4-IgG, 67 Patienten mit MOG-IgG) und 36 Patienten einen negativen Serostatus. Vier Patienten mit AQP4-IgG verstarben während des Studienzeitraums. Zum 31. Dezember 2018 wurde eine Gesamtprävalenz für NMOSD von 1,71 (95 % KI, 1,47–1,98) pro 100.000 Personen (Tabelle 3-3) und eine Jahresinzidenzrate zwischen 2018–2019 von 0,21 (95 % KI, 0,16–0,29) pro 100.000 Personenjahre (Tabelle 3-2) berechnet. Für 73 AQP4-IgG-seropositive Patienten ergibt sich eine Prävalenz von 0,71 (95 % KI, 0,56–0,90) und eine jährliche Inzidenzrate von 0,05 (95 % KI, 0,03–0,10). Unter Berücksichtigung der Zielpopulation erwachsener AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patienten

lässt sich bei einer Bevölkerungsgröße ab 18 Jahren von 8.537.405 [131] eine Prävalenz von 0,86 (95 % KI, 0,6702–1,0751) berechnen (eigene Berechnung) (Tabelle 3-5, Tabelle 3-6). Das Konfidenzintervall wurde anhand des exakten Clopper-Pearson Intervalls mit SAS berechnet [130].

Tabelle 3-5: Schätzungen der Prävalenz von erwachsenen AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten in Portugal gemäß den Kriterien von 2015

	Bevölkerungsgröße ≥18 Jahre	Prävalente Fälle ≥18 Jahre	Prävalenz/100.000 (95 % KI)
AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	8.537.405	73	0,86 (0,6702–1,0751) ^a
a: Berechnete Prävalenz für erwachsene mit AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten auf Basis der zugrunde liegenden Population ≥18 Jahre und dem Anteil der prävalenten Fälle mit AQP4-IgG-seropositivem Status. Das Konfidenzintervall (95 %) wurde als exaktes Clopper Pearson Intervall mit SAS berechnet. Epidemiologische Studie zur Prävalenz von NMOSD in Portugal [125]. AQP4=Aquaporin 4, KI=Konfidenzintervall, IgG=Immunglobulin G, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen			

Zusammenfassung Prävalenz

Die vier identifizierten europäischen Studien zur Prävalenz von AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten werden im Folgenden genutzt, um daraus die Prävalenz der Zielpopulation erwachsener AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patienten in Deutschland zu schätzen [122-125]. Diese Studien umfassen Patienten aus Dänemark und Ungarn, die ≥16 Jahre sind, sowie Patienten aus Katalonien und Portugal, die ≥18 Jahre sind und bei denen ein seropositiver AQP4-IgG-Nachweis vorliegt. Die geringe Altersabweichung wird als nicht relevant angesehen, da die Patientenzahl der NMOSD bei Kindern sehr niedrig ist. Studien berichten, dass Kinder und Jugendliche einen Anteil von etwa 5 % aller NMOSD-Fälle ausmachen [132]. Da der Gesamtanteil aller Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren, die an NMOSD erkranken, mit 5 % bereits sehr gering ist, wird angenommen, dass die abgebildeten Prävalenz-Werte auch für die Schätzung der Prävalenz ab 18 Jahren herangezogen werden können.

Meta-Analyse

Zur Ableitung der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Prävalenz in Deutschland wurde eine Meta-Analyse mit den in Tabelle 3-6 dargestellten relevanten Studien berechnet. Eine Meta-Analyse bietet die beste Möglichkeit, eine gemeinsame Schätzung für die Prävalenz auf der Basis vorliegender epidemiologischer Daten aus anderen Ländern abzugeben und gleichzeitig eine Spanne für die Unsicherheit anzugeben.

Die Prävalenz der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten ab 18 Jahren in Katalonien wurde anhand der in der Studie abgebildeten Prävalenzen der einzelnen Altersgruppen, der prävalenten Fälle und der zugrunde liegenden Populationsgröße berechnet (Tabelle 3-4). Die Prävalenz der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD in Portugal wurde unter Berücksichtigung der Populationsgröße ab 18 Jahren und der prävalenten Fälle berechnet (Tabelle 3-5). Die

Konfidenzintervalle wurden anhand des exakten Clopper-Pearson Intervalls mit SAS berechnet [130].

Tabelle 3-6: Meta-Analyse zur Schätzung der Prävalenz AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patienten in Deutschland

Land/ Region	Prävalenz-Datum	Zugrunde liegende Population	Prävalente Fälle NMOSD, AQP4-IgG-seropositiv (N)	Prävalenz NMOSD, AQP4-IgG-seropositiv/ 100.000 Personen (95 % KI)	Referenz
Spanien, Katalonien (≥18 Jahre)	1. Januar 2016	6.094.025	47	0,77 (0,5667–1,0256) ^a	Sepúlveda et al., 2018
Dänemark (≥16 Jahre)	1. Januar 2014	4.590.391	35	0,762 (0,531–1,060)	Papp et al., 2018
Ungarn (≥16 Jahre)	1. Januar 2016	6.394.168	103	1,61 (1,31–1,95)	Papp et al., 2020
Portugal (≥18 Jahre)	31. Dezember 2018	8.537.405	73	0,86 (0,6702–1,0751) ^a	Santos et al., 2021
Meta-Analyse		25.615.989	258	1,01 (0,8880–1,1379) ^a	Eigene Berechnung
a: Berechnete Prävalenz für erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten auf Basis der zugrunde liegenden Population ≥18 Jahre und dem Anteil der prävalenten Fälle mit AQP4-IgG-seropositivem Status. Das Konfidenzintervall (95 %) wurde als exaktes Clopper-Pearson-Intervall mit SAS berechnet. Epidemiologische Studien zur Prävalenz von NMOSD in europäischen Ländern und Regionen [122-125]. AQP4=Aquaporin 4, KI=Konfidenzintervall, IgG=Immunglobulin G, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen					

Bei den vier Studien handelt es sich um Vollerhebungen in den genannten Regionen. Daher wurde zur Durchführung der Meta-Analyse die Summe aller aufgetretenen Ereignisse auf die Summe der zugrunde liegenden Populationen bezogen. Die Konfidenzintervalle wurden anhand des exakten Clopper-Pearson Intervalls mit SAS berechnet [130].

Bei der Meta-Analyse mit den Zahlen für AQP4-IgG-seropositive Patienten in Ungarn, Dänemark, Katalonien und Portugal wurde eine Prävalenz von 1,01/100.000 Personen (95 % KI, 0,8880–1,1379) berechnet. Umgerechnet auf die deutsche Bevölkerung ergibt das eine **Patientenzahl erwachsener AQP4-IgG-seropositiver NMOSD-Patienten von 699 (95 % KI, 616–789)**. Dabei wird die deutsche Bevölkerung ab 18 Jahren zum Stichtag 31.12.2021 in der Größe von 69.373.865 Einwohnern zugrunde gelegt [133].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Eine genaue Aussage über die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der NMOSD in Deutschland ist mangels konkreter epidemiologischer Untersuchungen nicht möglich. Bei der NMOSD handelt es sich um eine Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung, die durchschnittlich im Alter von 39 Jahren das erste Mal in Erscheinung tritt [1]. Im Jahr 2015 haben sich die Diagnosekriterien für die NMOSD geändert, sodass seitdem mehr Fälle mit NMOSD erfasst wurden, da durch die Anwendung der neuen Diagnosekriterien auch leichte Krankheitsverläufe entdeckt werden. Die Berechnung der Anzahl an Patienten beruht jedoch bereits auf den Angaben nach den aktuellen Diagnosekriterien, sodass in den nächsten Jahren keine signifikanten Veränderungen der Inzidenz und Prävalenz zu erwarten sind. Um die Prävalenz in den nächsten fünf Jahren zu ermitteln, wird der vorausberechnete Bevölkerungsstand (nach Modell BEV-Variante-001) zugrunde gelegt. Das Modell geht von einer moderaten Steigerung der Geburtenrate und der Lebenserwartung sowie einem geringen Wanderungssaldo aus [134]. Demnach wird für das Jahr 2027 eine AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patientenzahl von 701 (95 % KI, 618–792) geschätzt (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen 2022–2027

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Angenommener Bevölkerungsstand^a	83.591.000	83.654.000	83.681.000	83.672.000	83.627.000	83.546.000
Bevölkerung ≥18 Jahre^b	69.664.739	69.717.244	69.739.745	69.732.245	69.694.742	69.627.236
AQP4-IgG-seropositive Patienten	702 (619–793)	702 (619–793)	702 (619–794)	702 (619–793)	702 (619–793)	701 (618–792)
^a Herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-001. Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Steigerung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo [134]. ^b Es wurde der aus dem Jahr 2020 bekannte, prozentuale Anteil der Bevölkerung ≥18 Jahre angenommen (83,34%). AQP4=Aquaporin 4, IgG=Immunglobulin G						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Inebilizumab (UPLIZNA®)	699 (616–789)	616 (542–695)
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2021 (Stand: 31. März 2022) im Durchschnitt rund 88,1 % der gesamten Bevölkerung (83.237.124 Personen) in der Gesetzlichen Krankenkasse (GKV) versichert (73.294.342 Personen) [135]. Ausgehend von der Patientenzahl der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD-Patienten, ergibt sich somit eine Anzahl von 616 (542–695) GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Inebilizumab (UPLIZNA®)	Erwachsene Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	616 (542–695)
AQP4=Aquaporin 4, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, IgG=Immunglobulin G NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 erfolgte anhand einer nicht systematischen Literaturrecherche in der Datenbank PubMed (Medline) und Cochrane, sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsartikeln. Zudem wurde auf öffentlich zugängliche Quellen zurückgegriffen. Diese umfassten vom Statistischen Bundesamt und vom portugiesischen Statistikinstitut (Instituto Nacional de Estatística) zur Verfügung gestellte Daten, öffentliche Berichte des Bundesministeriums für Gesundheit, zur Verfügung gestellte Dokumente der EMA und des G-BA sowie Falldaten zu stationären Krankenhausaufenthalten des InEK Datenbrowsers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Wingerchuk, D. M., Lennon, V. A., Lucchinetti, C. F., Pittock, S. J., Weinshenker, B. G. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6(9): 805-15.
2. Jarius, S., Franciotta, D., Paul, F., Ruprecht, K., Bergamaschi, R. et al. Cerebrospinal fluid antibodies to aquaporin-4 in neuromyelitis optica and related disorders: frequency, origin, and diagnostic relevance. *Journal of Neuroinflammation* 2010; 7(1): 52.
3. Jasiak-Zatonska, M., Kalinowska-Lyszczarz, A., Michalak, S., Kozubski, W. The Immunology of Neuromyelitis Optica-Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2016; 17(3): 273.
4. Pittock, S. J., Lucchinetti, C.F. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1366(1): 20-39.
5. Kitley, J., Leite, M. I., Nakashima, I., Waters, P., McNeillis, B. et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012; 135(Pt 6): 1834-49.
6. Jiao, Y., Fryer, J. P., Lennon, V. A., Jenkins, S. M., Quek, A. M. L. et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology* 2013; 81(14): 1197-1204.

7. Forsthuber, T. G., Cimbora, D. M., Ratchford, J. N., Katz, E., Stüve, O. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756286418761697.
8. Pittock, S. J., Zekeridou, A., Weinshenker, B. G. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders — from mechanisms to trials. *Nature Reviews Neurology* 2021; 17(12): 759-773.
9. Bennett, J. L., O'Connor, K. C., Bar-Or, A., Zamvil, S. S., Hemmer, B. et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(3): e104.
10. Chihara, N., Aranami, T., Sato, W., Miyazaki, Y., Miyake, S. et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108(9): 3701.
11. Fujihara, K., Bennett, J. L., de Seze, J., Haramura, M., Kleiter, I. et al. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(5).
12. Agasing, A. M., Wu, Q., Khatri, B., Borisow, N., Ruprecht, K. et al. Transcriptomics and proteomics reveal a cooperation between interferon and T-helper 17 cells in neuromyelitis optica. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2856.
13. Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(4): 663-679.
14. Nurieva, R. I., Chung, Y. Understanding the development and function of T follicular helper cells. *Cell Mol Immunol* 2010; 7(3): 190-7.
15. Papadopoulos, M. C., Verkman, A. S. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2012; 11(6): 535-44.
16. Horizon Therapeutics plc, Step into a new era of NMOSD treatment - UPLIZNA, Inebilizumab[Aufgerufen am: 17.12.2021]. 2021
17. Jarius, S., Aboul-Enein, F., Waters, P., Kuenz, B., Hauser, A. et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; 131(11): 3072-3080.

18. Kleiter, I., Gahlen, A., Borisow, N., Fischer, K., Wernecke, K.-D. et al. Apheresis therapies for NMO attacks. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 2018; 5(6): e504.
19. Takahashi, T., Fujihara, K., Nakashima, I., Misu, T., Miyazawa, I. et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130(Pt 5): 1235-43.
20. Weinstock-Guttman, B., Miller, C., Yeh, E., Stosic, M., Umhauer, M. et al. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2008; 14(8): 1061-7.
21. Papadopoulos, M. C., Verkman, A. S. Aquaporin water channels in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(4): 265-77.
22. Duan, T., Smith, A. J., Verkman, A. S. Complement-independent bystander injury in AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica produced by antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Acta Neuropathologica Communications* 2019; 7(1): 112.
23. Marignier, R., Nicolle, A., Watrin, C., Touret, M., Cavagna, S. et al. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain* 2010; 133(9): 2578-91.
24. Yick, L. W., Ma, O. K., Ng, R. C., Kwan, J. S., Chan, K. H. Aquaporin-4 Autoantibodies From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients Induce Complement-Independent Immunopathologies in Mice. *Front Immunol* 2018; 9: 1438.
25. Liu, Y., Duan, Y., He, Y., Yu, C., Wang, J. et al. A tract-based diffusion study of cerebral white matter in neuromyelitis optica reveals widespread pathological alterations. *Mult Scler* 2012; 18(7): 1013-21.
26. Wingerchuk, D. M., Hogancamp, W. F., O'Brien, P. C., Weinshenker, B. G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53(5): 1107-14.
27. Collongues, N., Marignier, R., Jacob, A., Leite, M. I., Siva, A. et al. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler* 2014; 20(8): 1086-94.

28. Sepulveda, M., Delgado-García, G., Blanco, Y., Sola-Valls, N., Martinez-Lapiscina, E. H. et al. Late-onset neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation* 2019; 6(6): e607.
29. Kleiter, I., Gahlen, A., Borisow, N., Fischer, K., Wernecke, K.-D. et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Annals of Neurology* 2016; 79(2): 206-216.
30. Jarius, S., Ruprecht, K., Wildemann, B., Kuempfel, T., Ringelstein, M. et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation* 2012; 9(1): 14.
31. Weinshenker, B. G., Wingerchuk, D. M., Vukusic, S., Linbo, L., Pittock, S. J. et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59(3): 566-9.
32. Akaishi, T., Nakashima, I., Takahashi, T., Abe, M., Ishii, T. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7(1).
33. Trebst, C., Jarius, S., Berthele, A., Paul, F., Schippling, S. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014; 261(1): 1-16.
34. Khalilidehkordi, E., Clarke, L., Arnett, S., Bukhari, W., Jimenez Sanchez, S. et al. Relapse Patterns in NMOSD: Evidence for Earlier Occurrence of Optic Neuritis and Possible Seasonal Variation. *Frontiers in Neurology* 2020; 11(537).
35. Kimbrough, D. J., Fujihara, K., Jacob, A., Lana-Peixoto, M. A., Leite, M. I. et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012; 1(4): 180-187.
36. Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-52.
37. Jarius, S., Paul, F., Weinshenker, B. G., Levy, M., Kim, H. J. et al. Neuromyelitis optica. *Nature Reviews Disease Primers* 2020; 6(1): 85.

38. Morrow, M. J., Wingerchuk, D. Neuromyelitis Optica. Journal of Neuro-Ophthalmology 2012; 32(2).
39. Mealy, M. A., Wingerchuk, D. M., Greenberg, B. M., Levy, M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States: a multicenter analysis. Arch Neurol 2012; 69(9): 1176-80.
40. Wilhelm, H., Schabet, M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. Dtsch Arztebl Int 2015; 112(37): 616-25; quiz 626.
41. Beck, R. W., Cleary, P. A., Anderson, M. M., Jr., Keltner, J. L., Shults, W. T. et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. N Engl J Med 1992; 326(9): 581-8.
42. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie., Hemmer, B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050m_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021
43. Asseyer, S., Schmidt, F., Chien, C., Scheel, M., Ruprecht, K. et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler J Exp Transl Clin 2018; 4(3): 2055217318796684.
44. Asseyer, S., Cooper, G., Paul, F. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. Front Neurol 2020; 11: 778.
45. Beekman, J., Keisler, A., Pedraza, O., Haramura, M., Gianella-Borradori, A. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 6(4): e580.
46. Masuda, H., Mori, M., Uzawa, A., Uchida, T., Ohtani, R. et al. Difference in fatigue and pain between neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. PLOS ONE 2020; 15(4): e0224419.
47. Mealy, M. A., Kessler, R. A., Rimler, Z., Reid, A., Totonis, L. et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation 2018; 5(4): e468.

48. Shosha, E., Dubey, D., Palace, J., Nakashima, I., Jacob, A. et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology* 2018; 91(17): e1642-e1651.
49. Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-89.
50. Kremer, L., Mealy, M., Jacob, A., Nakashima, I., Cabre, P. et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler* 2014; 20(7): 843-7.
51. Suzuki, K., Nakamura, T., Hashimoto, K., Miyamoto, M., Komagamine, T. et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol* 2012; 69(10): 1355-9.
52. Wandinger, K. P., Stangel, M., Witte, T., Venables, P., Charles, P. et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62(4): 1198-200.
53. Asseyer, S., Masuda, H., Mori, M., Bellmann-Strobl, J., Ruprecht, K. et al. AQP4-IgG autoimmunity in Japan and Germany: Differences in clinical profiles and prognosis in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2021; 7(2): 20552173211006862.
54. Lebrun, C., Bourg, V., Tieulie, N., Thomas, P. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *European Journal of Neurology* 2009; 16(2): 246-250.
55. Díaz-Manera, J., Martínez-Hernández, E., Querol, L., Klooster, R., Rojas-García, R. et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78(3): 189-93.
56. Hamid, S. H. M., Whittam, D., Mutch, K., Linaker, S., Solomon, T. et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol* 2017; 264(10): 2088-2094.

57. Höftberger, R., Guo, Y., Flanagan, E. P., Lopez-Chiriboga, A. S., Endmayr, V. et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol* 2020; 139(5): 875-892.
58. Jarius, S., Paul, F., Aktas, O., Asgari, N., Dale, R. C. et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *Journal of Neuroinflammation* 2018; 15(1): 134.
59. Marignier, R., Hacohen, Y., Cobo-Calvo, A., Probstel, A. K., Aktas, O. et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021; 20(9): 762-772.
60. Mealy, M. A., Mossburg, S. E., Kim, S. H., Messina, S., Borisow, N. et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 28: 64-68.
61. Waters, P. J., McKeon, A., Leite, M. I., Rajasekharan, S., Lennon, V. A. et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012; 78(9): 665-71; discussion 669.
62. Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS), Qualitätshandbuch MS/NMOSD. URL: <https://ms-qualitaetshandbuch.de/wirkstoff/neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen/#>, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021
63. Jarius, S., Paul, F., Franciotta, D., Ruprecht, K., Ringelstein, M. et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 2011; 306(1-2): 82-90.
64. Kim, H. J., Paul, F., Lana-Peixoto, M. A., Tenembaum, S., Asgari, N. et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology* 2015; 84(11): 1165-73.
65. Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364(9451): 2106-12.

66. Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Verkman, A. S., Hinson, S. R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202(4): 473-7.
67. Ganesh, A. Practice current: How do you treat neuromyelitis optica? *Neurol Clin Pract* 2017; 7(2): 170-178.
68. Palace, J., Leite, M. I., Nairne, A., Vincent, A. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 2010; 67(8): 1016-7.
69. Kleiter, I., Hellwig, K., Berthele, A., Kümpfel, T., Linker, R. A. et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012; 69(2): 239-45.
70. 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(1): 113-5.
71. Azzopardi, L., Cox, A. L., McCarthy, C. L., Jones, J. L., Coles, A. J. Alemtuzumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief case series. *J Neurol* 2016; 263(1): 25-9.
72. Ayzenberg, I., Schöllhammer, J., Hoepner, R., Hellwig, K., Ringelstein, M. et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol* 2016; 263(3): 575-82.
73. Bonnan, M., Valentino, R., Debeugny, S., Merle, H., Fergé, J. L. 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(4): 346-351.
74. Nikoo, Z., Badihian, S., Shaygannejad, V., Asgari, N., Ashtari, F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol* 2017; 264(9): 2003-2009.
75. Tahara, M., Oeda, T., Okada, K., Kiriya, T., Ochi, 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(4): 298-306.
76. Collongues, N., Brassat, D., Maillart, E., Labauge, P., Ouallet, J. C. et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2016; 22(7): 955-9.

77. Cabre, P., Mejdoubi, M., Jeannin, S., Merle, H., Plumelle, Y. et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: a 2-year prospective multicenter study. *J Neurol* 2018; 265(4): 917-925.
78. Poupart, J., Giovannelli, J., Deschamps, R., Audoin, B., Ciron, J. et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology* 2020; 94(15): e1645-e1656.
79. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Rituximab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 08.03.2022].
80. Trebst, C. Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen, Klinik und Therapie. *Arzneimitteltherapie* 2018; 36(7): 237-246.
81. Winkelstein, A. The effects of azathioprine and 6 MP on immunity. *J Immunopharmacol* 1979; 1(4): 429-54.
82. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Azathioprin. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jayempi-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 08.03.2022].
83. Pandit, L., Mustafa, S., Kunder, R., Shetty, R., Misri, Z. et al. Optimizing the management of neuromyelitis optica and spectrum disorders in resource poor settings: Experience from the Mangalore demyelinating disease registry. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16(4): 572-6.
84. 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.
85. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Mycophenolat-Mofetil URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mycophenolate-mofetil-teva-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 08.03.2022].
86. Huang, Q., Wang, J., Zhou, Y., Yang, H., Wang, Z. 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.

87. Huh, S. Y., Kim, S. H., Hyun, J. W., Joung, A. R., Park, M. S. et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2014; 71(11): 1372-8.
88. Songwisit, S., Kosiyakul, P., Jitprapaikulsan, J., Prayoonwiwat, N., Ungprasert, P. et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 16727.
89. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tocilizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 08.03.2022].
90. Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P. P., Hadavi, S., Dasgupta, B. Tocilizumab (Actemra). *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(9): 1972-1988.
91. Ringelstein, M., Ayzenberg, I., Lindenblatt, G., Fischer, K., Gahlen, A. et al. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2022; 9(1).
92. EMA, Authorisation of Enspryng in EU. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/enspryng-epar-medicine-overview_en.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021
93. Zhang, C., Zhang, M., Qiu, W., Ma, H., Zhang, X. 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(5): 391-401.
94. Araki, M., Matsuoka, T., Miyamoto, K., Kusunoki, S., Okamoto, T. et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology* 2014; 82(15): 1302-6.
95. Ayzenberg, I., Kleiter, I., Schröder, A., Hellwig, K., Chan, A. et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol* 2013; 70(3): 394-7.
96. Ringelstein, M., Ayzenberg, I., Harmel, J., Lauenstein, A. S., Lensch, E. et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol* 2015; 72(7): 756-63.

97. EMA, Authorisation of Soliris in EU. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/soliris-epar-medicine-overview_en.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2019
98. EMA, Authorisation of UPLIZNA in EU. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/uplizna-epar-medicine-overview_en.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2022
99. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. 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): 1352-1363.
100. Pittock, S. J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H. J., Levy, M. et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med* 2019; 381(7): 614-625.
101. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B. et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(22): 2114-2124.
102. Traboulsee, A., Greenberg, B. M., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E. 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(5): 402-412.
103. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Eculizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021
104. Wijnsma, K. L., Duineveld, C., Wetzels, J. F. M., van de Kar, N. C. A. J. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 2019; 34(11): 2261-2277.
105. McNamara LA, T. N., Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 734-737.

106. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Satralizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021

107. Gemeinsamer Bundesausschuss, Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-430 Inebilizumab zur Behandlung von NMOSD [Aufgerufen am: 17.03.2022]. 2022

108. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - UPLIZNA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2022

109. Stellmann, J. P., Krumbholz, M., Friede, T., Gahlen, A., Borisow, N. et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88(8): 639-647.

110. Ayzenberg, I., Richter, D., Henke, E., Assemer, S., Paul, F. et al. Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation 2021; 8(3): e985.

111. Chavarro, V. S., Mealy, M. A., Simpson, A., Lacheta, A., Pache, F. et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2016; 3(6): e286.

112. Lu, Q., Luo, J., Hao, H., Liu, R., Jin, H. et al. A long-term follow-up of rituximab treatment in 20 Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler Relat Disord 2020; 40: 101933.

113. Shaygannejad, V., Fayyazi, E., Badihian, S., Mirmosayyeb, O., Manouchehri, N. et al. Long-term tolerability, safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective study. J Neurol 2019; 266(3): 642-650.

114. Elson, L., Kitley, J., Luppe, S., Lythgoe, D., Mutch, K. 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(11): 1533-40.

115. Rensel, M., Zabeti, A., Mealy, M. A., Cimbor, D., She, D. et al. 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. Mult Scler 2021; 13524585211047223.

116. Horizon Therapeutics, Cree, B. A. C. B., J. L.; Weinshenker, B. J.; Wingerchuk, D.; Friedemann, P.; Kim, Pittock, S. J.; H. J.; Fujihara, K.; Cutter, G. R.; Marignier, R.; Aktas, O.; Hartung, H.-P.; Green, A. J.; Drappa, J.; She, D.; Cimbor. D.; Rees, W. A.; Ratchford, J. N.; Katz, E. . Long-term efficacy outcomes with inebilizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder: the N-MOMentum trial[Aufgerufen am: 12.04.2022]. 2021

117. Horizon Therapeutics, Cree, B. A. C. B., J. L.; Weinshenker, B. J.; Wingerchuk, D.; Friedemann, P.; Kim, Pittock, S. J.; H. J.; Fujihara, K.; Cutter, G. R.; Marignier, R.; Aktas, O.; Hartung, H.-P.; Green, A. J.; Drappa, J.; She, D.; Cimbor. D.; Rees, W. A.; Ratchford, J. N.; Katz, E. . Long-term safety outcomes with inebilizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder: the N-MOMentum trial[Aufgerufen am: 12.04.2022]. 2021

118. Horizon Therapeutics, Cree, B. A. C. B., J. L.; Weinshenker, B. J.; Wingerchuk, D.; Friedemann, P.; Kim, Pittock, S. J.; H. J.; Fujihara, K.; Cutter, G. R.; Marignier, R.; Aktas, O.; Hartung, H.-P.; Green, A. J.; Drappa, J.; She, D.; Cimbor. D.; Rees, W. A.; Ratchford, J. N.; Katz, E. . Safety and efficacy of inebilizumab in NMOSD over a mean treatment duration of 3.2 years: end of study data from the N-MOMentum trial [Aufgerufen am: 12.04.2022]. 2021

119. Flanagan, E. P., Levy, M., Katz, E., Cimbor. D., Drappa, J. et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2021: 103352.

120. InEK GmbH, Rechercheergebnis InEK DatenBrowser. URL: <https://datenbrowser.inek.org>, [Aufgerufen am: 17.12.2021]. 2019

121. InEK GmbH, Rechercheergebnis InEK DatenBrowser. URL: <https://datenbrowser.inek.org>, [Aufgerufen am: 17.12.2021]. 2020

122. Papp, V., Illes, Z., Magyari, M., Koch-Henriksen, N., Kant, M. et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. Neurology 2018; 91(24): e2265-e2275.

123. Sepúlveda, M., Aldea, M., Escudero, D., Llufríu, S., Arrambide, G. et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. Mult Scler 2018; 24(14): 1843-1851.

124. Papp, V., Iljicsov, A., Rajda, C., Magyari, M., Koch-Henriksen, N. et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol* 2020; 27(2): 308-317.

125. Santos, E., Rocha, A. L., Oliveira, V., Ferro, D., Samões, R. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: A nationwide Portuguese clinical epidemiological study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021; 56: 103258.

126. Hor, J. Y., Asgari, N., Nakashima, I., Broadley, S. A., Leite, M. I. et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol* 2020; 11: 501.

127. Dale, G. H., Svendsen, K. B., Gjelstrup, M. C., Christensen, T., Houen, G. et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the Central Denmark Region. *Acta Neurol Scand* 2018; 137(6): 582-588.

128. O'Connell, K., Hamilton-Shield, A., Woodhall, M., Messina, S., Mariano, R. et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91(10): 1126-1128.

129. Knapp, R. K., Hardtstock, F., Wilke, T., Maywald, U., Deiters, B. et al. Evaluating the Economic Burden of Relapses in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Real-World Analysis Using German Claims Data. *Neurology and Therapy* 2022; 11(1): 247-263.

130. Clopper, C. J., Pearson, E. S. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934; 26(4): 404-413.

131. Instituto Nacional de Estatística, Population number Portugal 2018. URL: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0008273&contexto=pi&selTab=tab0&xlang=enhttps://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0008273&contexto=pi&selTab=tab0&xlang=en, [Aufgerufen am: 29.04.2022]. 2018

132. Tenembaum, S., Chitnis, T., Nakashima, I., Collongues, N., McKeon, A. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016; 87(9 Supplement 2): S59.

133. Statistisches Bundesamt (Destatis), Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html;jsessionid=B1F09C75C6A6B7921CAFA229FD62AFC7.live742,
[Aufgerufen am: 01.07.2022].

134. Statistisches Bundesamt (Destatis), Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>, [Aufgerufen am: 01.07.2022].

135. Bundesgesundheitsministerium, Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) - Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag: 1. Juli des jeweiligen Jahres) 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inebilizumab (UPLIZNA®)[1]	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Kontinuierlich Induktionsphase: 300 mg als intravenöse Infusion in Woche 0 und in Woche 2 Erhaltungsphase: 300 mg als intravenöse Infusion alle 6 Monate	Im ersten Jahr: 3 Infusionen Ab dem zweiten Jahr: 2 Infusionen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ecilizumab (Soliris®)[2]	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf	Kontinuierlich Induktionsphase: 900 mg als intravenöse Infusion einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen Erhaltungsphase: Ab Woche fünf 1.200 mg als intravenöse Infusion alle 14 ± 2 Tage	Im ersten Jahr: 28,1 Infusionen Ab dem zweiten Jahr: 26,1 Infusionen	1
Satralizumab (Enspryng®)[3]	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Kontinuierlich, als Monotherapie oder in Kombination mit IST Induktionsphase: 120 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen (erste Dosis in Woche 0, zweite Dosis in Woche 2 und dritte Dosis in Woche 4) Erhaltungsphase: 120 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen	Im ersten Jahr: 15 Injektionen Ab dem zweiten Jahr: 13 Injektionen	1

AQP4=Aquaporin 4, ggf.=Gegebenenfalls, IgG=Immunglobulin G, IST=Immunsuppressive Therapie
NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi von Inebilizumab und der Wirkstoffe der zVT in Tabelle 3-10 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [1-3]. Inebilizumab, Eculizumab und Satralizumab sind indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD. Eculizumab ist mit der Einschränkung für Patienten mit einem schubförmigen Verlauf zugelassen. Die Patientengruppe für Satralizumab ist um Jugendliche ab 12 Jahren erweitert. Satralizumab ist zudem als Mono- und Kombinationstherapie anwendbar. Die Angaben zur Dosierung beruhen auf den untersuchten Regimen in den Zulassungsstudien zu Inebilizumab, Eculizumab und Satralizumab, Richtwerten aus der aktuellen DGN-Leitlinie und dem Qualitätshandbuch des KKNMS sowie Angaben aus Studien [4-9].

Inebilizumab

Die empfohlene Dosierung von Inebilizumab entspricht laut Fachinformation 300 mg (drei Durchstechflaschen je 100 mg) als IV Infusion [1]. Im ersten Behandlungsjahr wird zwei Wochen nach der Initialdosis eine zweite Behandlung mit 300 mg Inebilizumab empfohlen. Die Erhaltungsdosis beträgt 300 mg als IV Infusion alle sechs Monate.

Eculizumab

Bei Eculizumab beträgt die empfohlene Initialdosis 900 mg als IV Infusion wöchentlich in den ersten vier Wochen [2]. Ab Woche fünf wird 1.200 mg Eculizumab als IV Infusion als Erhaltungsdosis alle zwei Wochen verabreicht.

Satralizumab

Die empfohlene Initialdosis von Satralizumab entspricht 120 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen bis Woche vier [3]. In der Erhaltungsphase wird die Dosis auf 120 mg alle vier Wochen geändert.

Da es sich bei NMOSD um eine chronische Erkrankung handelt, sind Inebilizumab und die Arzneimittel der zVT für eine chronische Behandlung vorgesehen. Daher werden die Kosten ab dem zweiten Behandlungsjahr angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

(siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Inebilizumab (UPLIZNA®)[1]	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Kontinuierlich Induktionsphase: 300 mg in den Wochen 0 und 2 Erhaltungsphase: 300 mg alle 6 Monate	Im ersten Jahr: 3 Tage Ab dem zweiten Jahr: 2 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ecilizumab (Soliris®)[2]	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf	Kontinuierlich Induktionsphase: 900 mg einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen Erhaltungsphase: 1.200 mg ab Woche 5 alle 14 ± 2 Tage	Im ersten Jahr: 28,1 Tage Ab dem zweiten Jahr: 26,1 Tage
Satralizumab (Enspryng®)[3]	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Kontinuierlich Induktionsphase: 120 mg in den Wochen 0, 2 und 4 Erhaltungsphase: 120 mg alle 4 Wochen	Im ersten Jahr: 15 Tage Ab dem zweiten Jahr: 13 Tage
AQP4=Aquaporin 4, IgG=Immunglobulin G, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen			

Inebilizumab

Im ersten Jahr fallen drei Behandlungen mit Inebilizumab an. Ab dem zweiten Jahr geht man von zwei Behandlungen pro Jahr aus. Da es sich bei der Behandlung um eine 90-minütige IV Infusion handelt, wird im ersten Jahr mit drei Behandlungstagen und ab dem zweiten Jahr mit zwei Behandlungstagen pro Patienten gerechnet [1].

Ecilizumab

Bei Ecilizumab fallen im ersten Jahr 28,1 Behandlungen an. Ab dem zweiten Jahr wird von 26,1 Behandlungen ausgegangen [2]. Da es sich bei der Behandlung um eine IV Infusion

handelt, die über einen Zeitraum von 25–45 Minuten verabreicht wird, wird im ersten Jahr mit 28,1 Behandlungstagen und im zweiten Jahr mit 26,1 Behandlungstagen gerechnet.

Satralizumab

Bei Satralizumab fallen im ersten Jahr 15 Behandlungen und im zweiten Jahr 13 Behandlungen an [3]. Bei der Behandlung handelt es sich um eine subkutane Injektion, sodass im ersten Jahr mit 15 Behandlungstagen und ab dem zweiten Jahr mit 13 Behandlungstagen gerechnet wird.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inebilizumab (UPLIZNA®)[1]	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Im ersten Jahr: 3 Tage Ab dem zweiten Jahr: 2 Tage	300 mg	Im ersten Jahr: Induktionsphase (2 Dosen): 600 mg + Erhaltungsphase (1 Dosis): 300 mg = 900 mg Ab dem zweiten Jahr (Erhaltungsphase, 2 Dosen): 600 mg

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ecilizumab (Soliris®)[2]	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf	Im ersten Jahr: 28,1 Tage Ab dem zweiten Jahr: 26,1 Tage	Induktionsphase: 900 mg Erhaltungsphase: 1.200 mg	Im ersten Jahr: Induktionsphase (4 Dosen): 3.600 mg + Erhaltungsphase (24,1 Dosen): 28.920 mg = 32.520 mg Ab dem zweiten Jahr: (Erhaltungsphase, 26,1 Dosen): 31.320 mg
Satralizumab (Enspryng®)[3]	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Im ersten Jahr: 15 Tage Im zweiten Jahr: 13 Tage	120 mg	Im ersten Jahr: 1.800 mg Ab dem zweiten Jahr: 1.560 mg
AQP4=Aquaporin 4, IgG=Immunglobulin G, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

NMOSD ist eine chronische Erkrankung. Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel und den Arzneimitteln der zVT ist somit als Langzeittherapie zur Vermeidung von Schüben vorgesehen. Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels sowie der Fachinformationen der Arzneimittel der zVT und die aus der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patient und Jahr [1-3].

Inebilizumab

Inebilizumab wird laut Fachinformation im ersten Behandlungsjahr an drei Behandlungstagen als IV Infusion in einer Dosierung von 300 mg verabreicht, und zwar an Tag 0, an Tag 14 und erneut nach sechs Monaten [1]. Als Erhaltungstherapie wird Inebilizumab alle sechs Monate als IV Infusion verabreicht. Für eine Behandlung werden 300 mg Inebilizumab benötigt, was bedeutet, dass dem Patienten drei Durchstechflaschen je 100 mg verabreicht werden. Ausgehend davon werden im ersten Jahr insgesamt 900 mg (neun Durchstechflaschen je 100 mg) und ab dem zweiten Jahr 600 mg (sechs Durchstechflaschen je 100 mg) benötigt.

Ecilizumab

Ecilizumab wird gemäß Fachinformation in der Induktionsphase wöchentlich als IV Infusion in einer empfohlenen Dosierung von 900 mg verabreicht [2]. In der Erhaltungsphase ab Woche fünf wird Ecilizumab in einer Dosierung von 1.200 mg als IV Infusion alle zwei Wochen

verabreicht. Entsprechend der Angaben der Fachinformation ergibt sich für das erste Behandlungsjahr mit Eculizumab ein Jahresverbrauch von 32.520 mg (vier Behandlungen in der Induktionsphase je 900 mg + 24,1 Behandlungen in der Erhaltungsphase je 1.200 mg). Ab dem zweiten Jahr beträgt der Verbrauch 31.320 mg (26,1 Behandlungen mit der Erhaltungsdosis von 1.200 mg).

Satralizumab

Die empfohlene Initialdosis für die ersten drei Anwendungen beträgt 120 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen (erste Dosis in Woche 0, zweite Dosis in Woche 2 und dritte Dosis in Woche 4) [3]. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 120 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen. Der Jahresverbrauch von Satralizumab beträgt im ersten Jahr 1.800 mg (15 Behandlungen je 120 mg). Der Verbrauch ab dem zweiten Jahr beträgt 1.560 mg (13 Behandlungen je 120 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Inebilizumab (UPLIZNA®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat), Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Inebilizumab in 10 mL, mit einer	60.903,45 € (1,77 € ^a , 3.685,50 € ^b)

	Konzentration von 10 mg/mL. Preis pro Packung je 300 mg: 64.590,72 € (Eine Packung enthält 3 Durchstechflaschen) PZN: 17847166	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ecilizumab (Soliris®)	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, eine Durchstechflasche mit 30 mL enthält 300 mg Ecilizumab. Preis pro Durchstechflasche: 5.877,85 € [10] (Eine Packung enthält eine Durchstechflasche) PZN: 04617364	5.540,99 € (1,77 € ^a , 335,09 € ^b)
Satralizumab (Enspryng®)	Injektionslösung in einer Fertigspritze, eine Fertigspritze enthält 120 mg Satralizumab in 1 mL. Preis pro Fertigspritze je 120 mg: 9.985,79 € [11] PZN: 15638300	9.417,02 € (1,77 € ^a , 567,00 € ^b)
a: Pflichtrabatt der Apotheke, Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers, Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PZN=Pharmazentralnummer, SGB=Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der Therapie ist der Apothekenverkaufspreis, der sich aus der Systematik der Arzneimittelpreisverordnung und der Mehrwertsteuer von 19 % ergibt. Die Kosten wurden gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2 zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V berechnet. Die Arzneimittelpreise wurden der LAUER-TAXE® zum Stand 01.07.2022 entnommen [10, 11].

Inebilizumab

Inebilizumab wird als Infusion IV verabreicht. Jede Durchstechflasche enthält 100 mg Inebilizumab und die Packungsgröße beträgt drei Durchstechflaschen pro Packung. Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 3.685,50 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des Herstellerabgabepreises [PPU])
- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 SGB V [12]

Daraus ergibt sich ein Betrag für die Krankenkassen von 60.903,45 € für eine Packung Inebilizumab mit drei Durchstechflaschen je 100 mg.

Ecilizumab

Ecilizumab wird als IV Infusion verabreicht. Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Ecilizumab in 30 mL. Der in der LAUER-TAXE® gelistete Apothekeneinkaufspreis für

Eculizumab entspricht dem Herstellerabgabepreis [10]. Das Produkt wird daher offensichtlich direkt an die Apotheken geliefert. Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 335,09 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des PPU)
- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 SGB V [12]

Daraus ergibt sich ein Betrag für die Krankenkassen von 5.540,99 € für eine Packung Eculizumab mit einer 300 mg Durchstechflasche.

Satralizumab

Satralizumab wird als subkutane Injektion verabreicht. Jede Fertigspritze enthält 120 mg Satralizumab in 10 mL. Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abgezogen:

- 567,00 € Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % des PPU)
- 1,77 € Apothekenabschlag nach § 130 SGB V [12]

Daraus ergibt sich ein Betrag für die Krankenkassen von 9.417,02 € für eine Packung Satralizumab mit einer 120 mg Fertigspritze.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inebilizumab (UPLIZNA®)	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Quantitative immunchemische Bestimmung im Serum, IgA, IgG, IgM EBM-Ziffern: 32103, 32104, 32105	1 x vor der ersten Behandlung mit Inebilizumab	1 x (vor der ersten Behandlung)
		Bestimmung der Anzahl an B-Zellen und vollständiges Blutbild EBM-Ziffer: 32520, 32122		
		Hepatitis-B und Hepatitis-C Screening EBM-Ziffer: 01734		
		Untersuchung auf Tuberkulose und latente Infektionen EBM-Ziffer: 32825		
		Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x vor jeder Behandlung mit Inebilizumab	Im ersten Jahr 3 x (vor jeder Behandlung) Ab dem zweiten Jahr: 2 x
		Prämedikation mit Kortikosteroiden, wie z. B. IV Gabe von Methylprednisolon 80–125 mg PZN: 11729856		
		Prämedikation mit Antihistaminika, wie z.B. orale Gabe von Diphenhydramin 25–50 mg PZN: 04132483, 02083906		

		Prämedikation mit einem Antipyretikum, wie z. B. die orale Gabe von 500–650 mg Paracetamol PZN: 00116694		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf	Impfung gegen Meningokokkeninfektion Serogruppen A, C, W, Y und B PZN: 09385214, 09461122	1 x vor der ersten Behandlung mit Eculizumab	1 x (vor der ersten Behandlung)
		Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x vor jeder Behandlung mit Eculizumab	Im ersten Jahr: 28,1 x (vor jeder Behandlung) Ab dem zweiten Jahr: 26,1 x
Satralizumab (Enspryng®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Vollständiges Blutbild EBM-Ziffer: 32122	1 x im ersten Jahr der Behandlung	Im ersten Jahr: 1 x
		ALT- und AST-Werte EBM-Ziffern: 32069, 32070	6,3 x im ersten Jahr der Behandlung	Im ersten Jahr: 6,3 x
Angaben aus EBM-Katalog und den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel [1-3, 13]. ALT=Alanin-Aminotransferase, AQP4=Aquaporin 4, AST=Aspartat-Aminotransferase, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, Ig=Immunglobulin, IV=Intravenös, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in der Tabelle 3-14 angegebenen notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen ergeben sich aus den Angaben der Fachinformationen von Inebilizumab, Eculizumab und Satralizumab [1-3]. Im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: 3. Quartal 2022) wurde nach den entsprechenden Ziffern gesucht [13].

Inebilizumab

Bei der Behandlung mit Inebilizumab handelt es sich um eine IV Infusion, die in der Erhaltungsphase alle sechs Monate verabreicht wird [1]. Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab sollten Tests auf quantitative Serumimmunglobuline, B-Zellzahl und ein großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild, ein Hepatitis-B und Hepatitis-C Screening sowie eine Untersuchung auf aktive Tuberkulose und ein Test auf latente Infektion vorgenommen werden. Die aufgelisteten Tests werden einmal vor der ersten Behandlung mit Inebilizumab durchgeführt und sind daher als einmalige zusätzlich notwendige GKV-Leistung während der

Behandlung anzusehen. Vor einer Infusion mit Inebilizumab wird eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80–125 mg IV), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25–50 mg oral) und einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol 500–650 mg oral) empfohlen.

Eculizumab

Bei der Behandlung mit Eculizumab handelt es sich um eine IV Infusion, die in der Erhaltungsphase alle zwei Wochen verabreicht wird. Eculizumab erhöht aufgrund seines Wirkmechanismus die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*) [2]. Eine Meningokokken-Erkrankung kann durch jede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Verabreichung von Eculizumab geimpft werden. Es werden Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W 135 und B, sofern verfügbar empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken Serogruppen zu verhindern. Die Impfung ist einmalig vor der ersten Behandlung mit Eculizumab zu verabreichen und ist daher als einmalige zusätzlich notwendige GKV-Leistung während der Behandlung anzusehen.

Satralizumab

Bei der Behandlung mit Satralizumab handelt es sich um eine subkutane Injektion, die ab dem zweiten Jahr alle vier Wochen verabreicht wird. Die Neutrophilenzahlen sind anhand eines Blutbildes über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend klinischer Indikation zu überwachen [3]. Die Alanin-Aminotransferase (ALT)- und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Werte sind in den ersten drei Behandlungsmonaten alle vier Wochen, anschließend alle drei Monate für die Dauer eines Jahres und danach entsprechend klinischer Indikation zu überwachen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel	
Inebilizumab (UPLIZNA®)	
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Orale Gabe von Antipyretika ^a Paracetamol 500–650 mg (BEN-U-RON®) PZN: 00116694	0,08 €
IV Gabe von Kortikosteroiden ^b Methylprednisolon 80–125 mg (METHYLPREDNISOLON acis®) PZN: 11729856	11,67 €

Orale Gabe von Antihistaminika ^c Diphenhydramin 25–50 mg (VIVINOX SLEEP [®]) PZN: 04132483, 02083906	0,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Eculizumab (Soliris[®])	
Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
a: Für die Berechnung wird Paracetamol (500 mg, 20 Stück Packung = 1,50 €) als Antipyretikatherapie mit dem bestehenden Festbetrag angenommen [14]. b: Für die Berechnung wird Methylprednisolon (verfügbare Packungsgröße von 250 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung = 25,79 €) als Kortikosteroidtherapie angenommen [15]. Es wurden der Herstellerrabatt (0,69 €) sowie der Pflichtrabatt der Apotheke abgezogen (1,77 €). c: Für die Berechnung wird Diphenhydramin (25 mg, 20 Stück Packung = 3,70 €–50 mg, 20 Stück Packung = 4,38 €) als Antihistaminikatherapie mit den bestehenden Festbeträgen angenommen [14]. Zur Berechnung der Kosten wurde der Mittelwert aus der angegebenen Dosierungsspanne ermittelt. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, IV=Intravenös, PZN=Pharmazentralnummer	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Recherche in der LAUER-TAXE[®], der Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V und der Hilfstaxe ergab die anfallenden Kosten, die in Tabelle 3-15 dargestellt sind [14-16]. Da es sich bei NMOSD um eine chronische Erkrankung handelt und Inebilizumab gemäß Fachinformation als Langzeittherapie ausgezeichnet ist [1], werden nur die Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für die Folgejahre (ab dem zweiten Behandlungsjahr) dargestellt.

Inebilizumab

Die Kosten für eine orale Verabreichung von Paracetamol werden basierend auf der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation (500–650 mg), die Kosten für eine IV Verabreichung der empfohlenen Dosierung von Methylprednisolon (80–125 mg) und die Kosten für die orale Gabe von Diphenhydramin basierend auf der empfohlenen Dosierung von 25–50 mg berechnet. Für die Berechnung wird Paracetamol (500 mg, 20 Stück Packung=1,50 €, BEN-U-RON[®]) als Antipyretikatherapie mit dem bestehenden Festbetrag angenommen. Für die Berechnung wird Methylprednisolon (verfügbare Packungsgröße von 250 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung=25,79 €, METHYLPREDNISOLON acis[®]) als Kortikosteroidtherapie angenommen. Bei dem aus der LAUER-TAXE[®] entnommenen Preis wurden der Herstellerrabatt (0,69 €) sowie der Pflichtrabatt der Apotheke (1,77 €) abgezogen. Für die Berechnung wird Diphenhydramin (25 mg, 20 Stück Packung=3,70 €, 50 mg, 20 Stück Packung=4,38 €, VIVINOX-SLEEP[®]) als Antihistaminikatherapie mit den bestehenden Festbeträgen angenommen. Für die Kostenberechnung von Diphenhydramin wurde der Mittelwert aus der angegebenen Dosierungsspanne ermittelt (0,19–0,22 € pro Stück=0,21 €). Den Kostenberechnungen wurden die in der LAUER-TAXE[®] ausgewiesenen Apothekeneinkaufspreise sowie die Preise nach Festbetragsliste zugrunde gelegt [14, 15]. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurde der Hilfstaxe entnommen [16].

Eculizumab

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurde der Hilfstaxe entnommen [16].

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Inebilizumab (UPLIZNA®)	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Paracetamol (BEN-U-RON®) PZN: 00116694	Ab dem zweiten Jahr: 0,16 €
		Methylprednisolon (METHYLPREDNISOLON acis®) ^a PZN: 11729856	Ab dem zweiten Jahr: 23,34 €
		Diphenhydramin (VIVINOX SLEEP®) PZN: 04132483, 02083906	Ab dem zweiten Jahr: 0,42 €
		Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	Ab dem zweiten Jahr: 142,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	Ab dem zweiten Jahr: 1.853,10 €

^aBei dem Preis für Methylprednisolon wurden Herstellerrabatt (0,69 €) und der Pflichtrabatt der Apotheke abgezogen (1,77 €) [15].
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, PZN=Pharmazentralnummer,

In Tabelle 3-16 sind die Zusatzkosten durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel Inebilizumab und das Arzneimittel der zVT Eculizumab dargestellt. Für Satralizumab fallen ab dem zweiten Behandlungsjahr keine zusätzlichen Kosten an.

Inebilizumab

Ab dem zweiten Jahr werden zwei Behandlungen mit Inebilizumab durchgeführt. Daher fallen für die Verabreichung von Paracetamol Kosten von 0,16 €, für die Verabreichung von Methylprednisolon Kosten von 23,34 € und für die Verabreichung von Diphenhydramin Kosten von 0,42 € an.

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ergeben sich Kosten gemäß Hilfstaxe im ersten Jahr von 142,00 €.

Insgesamt fallen in den Folgejahren bei der Behandlung mit Inebilizumab Zusatzkosten für zusätzliche GKV-Leistungen von 165,92 € an.

Eculizumab

Für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fallen gemäß Hilfstaxe in den Folgejahren bei der Behandlung mit Eculizumab Zusatzkosten für die GKV von 1.853,10 € an.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inebilizumab (UPLIZNA®)	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Ab dem zweiten Jahr: 121.806,90 €	Ab dem zweiten Jahr: 23,92 €	Ab dem zweiten Jahr: 142,00 €	Ab dem zweiten Jahr: 121.806,90 € + 165,92 € = 121.972,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ecilizumab (Soliris®)	Erwachsene AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf	Ab dem zweiten Jahr: 578.479,36 €	Entfällt	Ab dem zweiten Jahr: 1.853,10 €	Ab dem zweiten Jahr: 578.479,36 € + 1.853,10 € = 580.332,46 €
Satralizumab (Enspryng®)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren AQP4-IgG-seropositive NMOSD-Patienten	Ab dem zweiten Jahr: 122.421,26 €	Entfällt	Entfällt	Ab dem zweiten Jahr: 122.421,26 €
AQP4=Aquaporin 4, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, IgG=Immunglobulin G, NMOSD=Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen					

In Tabelle 3-17 sind die Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel Inebilizumab und für die Arzneimittel der zVT Ecilizumab und Satralizumab dargestellt.

Inebilizumab

Für Inebilizumab belaufen sich die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ab dem zweiten Jahr bei einer Anzahl von zwei Behandlungen auf 121.806,90 € pro Patient. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr belaufen sich ab dem zweiten

Behandlungsjahr auf 165,92 €. Insgesamt ergeben sich damit ab dem zweiten Behandlungsjahr durchschnittliche Kosten pro Patient pro Jahr von **121.972,82 €**.

Eculizumab

Für Eculizumab belaufen sich die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr bei einer Anzahl von 26,1 Behandlungen in den Folgejahren auf 578.479,36 €. Ab dem zweiten Behandlungsjahr fallen zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 1.853,10 € an. Insgesamt belaufen sich die durchschnittlichen Kosten pro Patient pro Jahr auf **580.332,46 €**.

Satralizumab

Für Satralizumab belaufen sich die Gesamtkosten pro Patient pro Jahr ab dem zweiten Behandlungsjahr bei einer Anzahl von 13 Injektionen Kosten auf **122.421,26 €**.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Inebilizumab 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 [1].

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Ausgehend von 616 (542–695) GKV-Patienten in der Zielpopulation ist Inebilizumab grundsätzlich für alle Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikation

Eine Kontraindikation für die Therapie mit Inebilizumab kann sich laut der Fachinformation nur aufgrund einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder anderer Bestandteile des Medikamentes ergeben [1]. Des Weiteren ist die Therapie nicht für NMOSD-Patienten mit schweren aktiven Infektionen, einschließlich aktiver chronischer Infektionen wie Hepatitis B und aktiver oder unbehandelter, latenter Tuberkulose, sowie Personen mit einer Progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) in der Anamnese geeignet. Auch Patienten, die sich in einem stark immunsupprimierten Zustand befinden oder die aktive Malignome aufweisen,

sollten nicht mit Inebilizumab behandelt werden. In der Zulassungsstudie N-MOMentum wurde eine gute Verträglichkeit für Inebilizumab gezeigt [6]. Insgesamt ist nicht von einer signifikanten Verminderung der Versorgungsanteile durch Kontraindikationen auszugehen.

Rate an Therapieabbrüchen

Bei der Untersuchung der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurde kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zwischen dem Inebilizumab-Arm und dem Placebo-Arm in der Zulassungsstudie N-MOMentum ermittelt (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.14) [6]. Es wird daher nicht von einer signifikanten Verminderung der Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche ausgegangen.

Patientenpräferenz

Patientenpräferenzen wurden in der N-MOMentum-Studie nicht untersucht. Studien zu Patienten mit chronischen Erkrankungen haben jedoch ergeben, dass Patienten generell mit IV verabreichten Medikamenten zufriedener sind, als mit anderen parenteralen Verabreichungsformen, einschließlich subkutaner Injektionen [17, 18]. Es ist davon auszugehen, dass Inebilizumab aufgrund der langen Behandlungsintervalle (alle sechs Monate) bevorzugt wird. Für die Patienten bedeutet dies eine vergleichbar geringe Behandlungslast von 1-2 Tagen im Jahr.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Inebilizumab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist hingegen nicht einzuschätzen, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich ist.

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

Es ergeben sich basierend auf den zuvor genannten Informationen keine veränderten Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Für die Darstellung der Kosten im Abschnitt 3.3 wurden offizielle Quellen verwendet. Dazu gehören unter anderem die Liste der Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sowie die Hilfstaxe. Maßgeblich für die Angaben zum Anwendungsbereich und zur Dosierung von Inebilizumab, Eculizumab und Satralizumab sind die Fachinformationen, offizielle Leitlinien und der klinische Studienreport zur Inebilizumab Zulassungsstudie N-MOMentum. Kosten für Arzneimittel wurden entsprechend den Vorgaben der Arzneimittelpreisverordnung abgebildet. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden gemäß §§ 130 und 130a SGB V berechnet. Zur Ermittlung der EBM-Ziffern für notwendige Zusatzleistungen wurde die EBM Version mit Stand 3. Quartal 2022 verwendet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - UPLIZNA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2022

2. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Eculizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021

3. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Satralizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021

4. Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS), Qualitätshandbuch MS/NMOSD. URL: <https://ms-qualitaetshandbuch.de/wirkstoff/neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen/#>, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021

5. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie., Hemmer, B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-

optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050m_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1-verlaengert.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2021

6. Cree, B. A. C., Bennett, J. L., Kim, H. J., Weinshenker, B. G., Pittock, S. 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): 1352-1363.

7. Pittock, S. J., Berthele, A., Fujihara, K., Kim, H. J., Levy, M. et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med 2019; 381(7): 614-625.

8. Traboulsee, A., Greenberg, B. M., Bennett, J. L., Szczechowski, L., Fox, E. 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(5): 402-412.

9. Yamamura, T., Kleiter, I., Fujihara, K., Palace, J., Greenberg, B. et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. New England Journal of Medicine 2019; 381(22): 2114-2124.

10. CGM LAUER, LAUER-TAXE® Online 4.0: SOLIRIS. URL: https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html, [Aufgerufen am: 05.07.2022]. 2022

11. CGM LAUER, LAUER-TAXE® Online 4.0: ENSPRYNG URL: https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxa.html, [Aufgerufen am: 05.07.2022]. 2022

12. Bundesministerium der Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130 Rabatt. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130.html, [Aufgerufen am: 08.03.2022].

13. Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf, [Aufgerufen am: 04.07.2022]. 2022

14. GKV-Spitzenverband, Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/>

Festbeträge/2022/festbeträge-20220615.pdf;jsessionid=89DA6AB31AA5E0AF17B39E03DDFD3334.intranet242? blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2022

15. CGM LAUER, LAUER-TAXE® Online 4.0: Methylprednisolon. URL: https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-tax.html, [Aufgerufen am: 05.07.2022]. 2022

16. GKV-Spitzenverband, Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. URL: https://gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf, [Aufgerufen am: 17.03.2022]. 2022

17. Willeke, P., Becker, H., Wassenberg, S., Pavenstädt, H., Jacobi, A. M. [Patient/rheumatologist evaluation of infusion treatment for rheumatoid arthritis]. Z Rheumatol 2011; 70(3): 232-4, 236-8.

18. Engebretson, E., Seale, R. A., Valdez, B., Vollmer, T. L., Medina, L. D. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy - General treatment satisfaction (FACIT-TS-G) in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2020; 45: 102413.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem aktuell vorliegenden Anhang 1 der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Inebilizumab (UPLIZNA®) entnommen [1]. Es wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4 und 6.6 berücksichtigt.

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 (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
- Hepatitis-B-Virus (HBV)-Screening (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)
- Hepatitis-C-Virus (HCV)-Screening und -Behandlung, die vor Einleitung der Behandlung mit Inebilizumab begonnen wurde (siehe Abschnitt 4.4)
- Untersuchung auf aktive Tuberkulose und Test auf latente Infektion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Sämtliche Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollten mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab gemäß den Impfempfehlungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung

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

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 3-18 mit ansteigender Infusionsrate bis zur vollständigen Gabe (ca. 90 Minuten),.

Tabelle 3-18: 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

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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 Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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 (siehe Abschnitt 4.8).

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 (siehe Abschnitt 4.2). In der Zulassungsstudie wurde bei Einleitung der Behandlung mit Inebilizumab eine 2-wöchige orale Kortikosteroidtherapie (plus eine 1-wöchige Ausschleichphase) verabreicht (siehe Abschnitt 5.1).

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 (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab (d. h. innerhalb von 6 Monaten) müssen ein aktuelles großes Blutbild (einschließlich Differentialblutbild) und Immunglobuline bestimmt 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 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Impfungen

Sämtliche Impfungen sollten gemäß den Impfempfehlungen 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 (siehe Abschnitt 5.3).

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 (siehe Abschnitt 5.3). 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang II der Fachinformation von Inebilizumab entnommen.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Im Abschnitt 4.2 der Fachinformation ist dazu geschrieben:

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.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs=Periodic Safety Update Reports)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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.

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

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

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID der Fachinformation genannt:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Vor dem Inverkehrbringen von UPLIZNA in den jeweiligen Mitgliedstaaten muss der MAH mit der zuständigen nationalen Behörde eine Einigung über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms erzielen, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und jeglicher anderer Gesichtspunkte des Programms.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem UPLIZNA in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Pflegepersonen, die UPLIZNA voraussichtlich verschreiben und anwenden werden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. dass ihnen dieses bereitgestellt wird:

- Ein **Patientenausweis**

Der **Patientenausweis** muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Was ist Inebilizumab und wie wirkt es?
- Was sind Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)?
- Die Information, dass die Behandlung mit Inebilizumab das Risiko für schwerwiegende Infektionen, Virusreaktivierungen, opportunistische Infektionen und PML erhöhen kann.
- Eine Warnung, dass bei Anzeichen und Symptomen für Infektionen und PML frühzeitig ärztliche Hilfe hinzugezogen werden sollte.
- Eine Warnung für Angehörige der Gesundheitsberufe, die den Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt behandeln (einschließlich unter Notfallbedingungen), dass der Patient Inebilizumab erhält.
- Kontaktdaten des behandelnden Arztes/Zentrums.

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.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind [2], sind in Tabelle 3-19 dargestellt.

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtiges identifiziertes Risiko 1: Infusionsreaktion	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8, Abschnitt 5.1. PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4. Empfehlungen für die richtige Anwendung in Fachinformation Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4. Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: SPHERES Real-World Beobachtungsstudie Post-Authorisation Sicherheitsstudie
Wichtiges identifiziertes Risiko 2: Neutropenie	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 PL Abschnitt 4 Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:

	oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Keine.
Wichtiges potenzielles Risiko 1: Schwerwiegende Infektionen, virale Reaktivierung und opportunistische Infektionen	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und 4.8. PL Abschnitt 2, Abschnitt 4. Empfehlungen für die Bewertung von Infektionen vor der Verabreichung in Fachinformation Abschnitt 4.2. Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patientenpass	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: SPHERES Real-World Beobachtungsstudie Post-Authorisation Sicherheitsstudie
Wichtiges potenzielles Risiko 2: PML	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitte 4.3 und 4.4. PL Abschnitt 2, Abschnitt 4. Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Patientenpass	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Follow-up-Fragebogen. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: SPHERES Real-World Beobachtungsstudie Post-Authorisation Sicherheitsstudie

Wichtiges potenzielles Risiko 3: Malignität	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitte 4.3 und 4.4. PL Abschnitt 2 Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: SPHERES Real-World Beobachtungsstudie Post-Authorisation Sicherheitsstudie
Wichtiges potenzielles Risiko 4: Blutkrankheiten, insbesondere Abnahme der B-Zellen bei Föten und Neugeborenen, die Inebilizumab bei schwangeren Frauen ausgesetzt waren	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3. Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Schwangerschaftsregister.
Fehlende Information 1: Sicherheit in Patienten >65 Jahre	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2. Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: SPHERES Real-World Beobachtungsstudie Post-Authorisation Sicherheitsstudie

Fehlende Information 2: Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6. PL Abschnitt 2. Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Schwangerschaftsregister SPHERES Real-World Beobachtungsstudie
Patienten, die gleichzeitig andere Immunsuppressiva erhalten	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5. PL Abschnitt 2. Klinisches Umfeld: IV-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder in einem Krankenhaus verabreicht werden kann. Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig. Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: SPHERES Real-World Beobachtungsstudie Post-Authorisation Sicherheitsstudie

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.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen, die sich neben der im Anhang I der Zusammenfassung des Arzneimittels genannten Angaben, hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung von UPLIZNA® (Inebilizumab) ergeben.

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.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Inebilizumab (UPLIZNA®) wurden der aktuellen Fachinformation, dem EU-Risk-Management Plan und dem EPAR entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - UPLIZNA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2022

2. EMA, UPLIZNA EPAR - Public assessment report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/uplizna-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2022

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

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

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist der 19.05.2022 [1].

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

Für die Anwendung des Arzneimittels sind entsprechend der Fachinformation keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen erforderlich, welche bisher nicht oder nicht vollständig im gültigen EBM abgebildet sind [1, 2].

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

Es wurde die EBM-Version vom 3. Quartal 2022 (Stand 01. Juli 2022) verwendet [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - UPLIZNA. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 01.07.2022]. 2022

2. Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf, [Aufgerufen am: 04.07.2022]. 2022