



IQWiG-Berichte – Nr. 1436

**Inebilizumab  
(Neuromyelitis-optica-  
Spektrum-Erkrankungen) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-74  
Version: 1.0  
Stand: 18.10.2022

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Inebilizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

19.07.2022

## Interne Auftragsnummer

A22-74

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

ISSN: 1864-2500

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Christina Keksel
- Erika Baumbach
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Michaela Florina Kerekes
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Corinna ten Thoren

**Schlagwörter**

Inebilizumab, Neuromyelitis Optica, Nutzenbewertung

**Keywords**

Inebilizumab, Neuromyelitis Optica, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....</b>	<b>2</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Inebilizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.07.2022 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA<sup>1</sup>). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

<sup>1</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

## **Teil I: Nutzenbewertung**

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung .....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien .....</b>	<b>I.15</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.16</b>



**I Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Inebilizumab .....	I.5
Tabelle 3: Inebilizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Inebilizumab .....	I.8
Tabelle 5: Inebilizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.13

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AQP4-IgG	Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G
EDSS	Expanded Disability Severity Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Inebilizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.07.2022 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Inebilizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen. AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern, als er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Abweichend von der Festlegung des G-BA kommen für den pU jedoch nur die beiden im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Satralizumab und Eculizumab als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage. Der pU schränkt jedoch seine Informationsbeschaffung nicht auf die Behandlungsoptionen Satralizumab und Eculizumab ein, zudem findet der pU keine direkt vergleichenden Studien gegenüber Satralizumab. Die Informationsbeschaffung des pU ist somit auch für die vorliegende Fragestellung gemäß Festlegung des G-BA aussagekräftig.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

## Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine Studie zum direkten Vergleich von Inebilizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkompator Placebo vor. Er identifiziert für den indirekten Vergleich aufseiten der Intervention die Studie N-MOMentum und auf Vergleichsseite die Studie SAKuraStar.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

### *Vom pU vorgelegte Evidenz*

#### *Studie N-MOMentum zu Inebilizumab*

Bei der Studie N-MOMentum handelt es sich um eine doppelblinde, multizentrische RCT der Phase II/III zum Vergleich von Inebilizumab und Placebo. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit überwiegend AQP4-IgG-seropositiver NMOSD mit mindestens 1 akuten Schub im Vorjahr oder mindestens 2 Schüben innerhalb der letzten 2 Jahre, bei dem bzw. denen eine Notfallbehandlung erforderlich war. Insgesamt wurden 213 Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD randomisiert im Verhältnis 3:1 entweder einer Behandlung mit Inebilizumab (N = 161) oder Placebo (N = 52) zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten erhielten entsprechend der Fachinformation an Tag 1 und Tag 15 jeweils 300 mg Inebilizumab als intravenöse Infusion oder ein entsprechendes Placebo. Die geplante Dauer der randomisierten Behandlungsphase betrug 28 Wochen. Danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlung mit Inebilizumab weitergeführt (Interventionsarm) oder begonnen werden konnte (Placeboarm). Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zu einem bestätigtem NMOSD-Schub.

#### *Studie SAKuraStar zu Satralizumab*

Die Studie SAKuraStar ist eine doppelblinde, multizentrische, RCT der Phase III mit anschließender offener Extensionsphase zum Vergleich von Satralizumab und Placebo. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver oder -seronegativer NMOSD mit mindestens 1 Schub im Vorjahr. Für den adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU die Teilpopulation der AQP4-IgG-seropositiven Patientinnen und Patienten heran. Die Patientinnen und Patienten erhielten Satralizumab bzw. Placebo bis zum Auftreten eines Schubs oder bis zum Ende der Studienperiode. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines Schubes.

*Adjustierter indirekter Vergleich*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkompator Placebo für die Endpunkte Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub, jährliche Schubrate, unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs (SUEs) und einzelne bevorzugte Begriffe (PTs) und Systemorganklassen (SOCs) vor. Es zeigen sich jeweils keine signifikanten Unterschiede.

**Keine Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe**

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. In seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend ist und erwartet wird, dass für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer klinischen Studie eine Auswahl aus den Wirkstoffen Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen sollte (Multi-Komparator-Studie). Unabhängig von der fehlenden Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen in der Studie SAKuraStar stellt Satralizumab keine der möglichen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar.

**Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Inebilizumab.

Tabelle 3: Inebilizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.  AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;  NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Inebilizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.</p> <p>AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern, als er eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Abweichend von der Festlegung des G-BA kommen für den pU jedoch nur die beiden im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe Satralizumab und Eculizumab als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage. Der pU schränkt jedoch seine Informationsbeschaffung nicht auf die Behandlungsoptionen Satralizumab und Eculizumab ein, zudem findet der pU keine direkt vergleichenden Studien gegenüber Satralizumab. Die Informationsbeschaffung des pU ist somit auch für die vorliegende Fragestellung gemäß Festlegung des G-BA aussagekräftig.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der bei der Mindestdauer keine Einschränkung angibt.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Inebilizumab (Stand zum 12.05.2022)
- bibliografische Recherche zu Inebilizumab (letzte Suche am 12.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Inebilizumab (letzte Suche am 12.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Inebilizumab (letzte Suche am 13.05.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 13.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Inebilizumab (letzte Suche am 08.08.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Inebilizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Er identifiziert für den indirekten Vergleich aufseiten der Intervention die Studie N-MOmentum [1] und auf Vergleichsseite die Studie SAkuraStar [2].

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### Vom pU vorgelegte Evidenz

##### *Studie N-MOmentum zu Inebilizumab*

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

Notfallbehandlung erforderlich war. Zudem sollte der Expanded Disability Severity Scale (EDSS)-Score bei allen Patientinnen und Patienten bei  $\leq 7,5$  liegen. Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-seronegativer Erkrankung konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn es zusätzlich zu den oben genannten Einschlusskriterien keinen Hinweis auf eine Hirnläsion gab, die auf eine Multiple Sklerose hindeutet, und klinische Kriterien für eine NMOSD erfüllt waren. Knapp die Hälfte aller AQP4-IgG-positiven Patientinnen und Patienten hatte mit Ausnahme von Schubtherapien keine immunsuppressive Vortherapie erhalten.

In der Studie N-MOMentum wurden insgesamt 213 Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD randomisiert im Verhältnis 3:1 entweder einer Behandlung mit Inebilizumab (N = 161) oder Placebo (N = 52) zugeteilt. 18 Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation (N = 231) mit AQP4-IgG-seronegativer NMOSD wurden vom pU in Übereinstimmung mit der Zulassung von Inebilizumab nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach AQP4-IgG-Status beim Screening (seropositiv vs. seronegativ) sowie nach Region (Japan vs. Nicht-Japan).

Die Patientinnen und Patienten erhielten entsprechend der Fachinformation [3] an Tag 1 und Tag 15 jeweils 300 mg Inebilizumab als intravenöse Infusion oder ein entsprechendes Placebo, jeweils nach Vorbehandlung mit Methylprednisolon, Diphenhydramin und Paracetamol. Zudem wurden die Patientinnen und Patienten in den ersten 2 Wochen mit oralen Kortikosteroiden behandelt mit einer daran anschließenden 1-wöchigen Ausschleichphase.

Die geplante Dauer der randomisierten Behandlungsphase betrug 28 Wochen. Danach folgte eine offene Studienphase, in der die Behandlung mit Inebilizumab unter Beibehaltung der Verblindung weitergeführt (Interventionsarm) oder begonnen werden konnte (Placeboarm).

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zu einem bestätigtem NMOSD-Schub. Darüber hinaus wurden Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

### ***Studie SAKuraStar zu Satralizumab***

Die Studie SAKuraStar ist eine doppelblinde, multizentrische, RCT der Phase III mit anschließender offener Extensionsphase zum Vergleich von Satralizumab und Placebo. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit AQP4-IgG-seropositiver oder -seronegativer NMOSD mit mindestens 1 Schub im Vorjahr. Knapp 90 % aller Patientinnen und Patienten erhielten vor Studieneinschluss eine Therapie mit Immunsuppressiva oder andere Therapien zur Prävention eines Schubes. Dabei liegen jeweils keine Angaben zu den eingesetzten Wirkstoffen bei den Patientinnen und Patienten vor. Für den adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU die Teilpopulation der AQP4-IgG-seropositiven Patientinnen und Patienten heran. Die Patientinnen und Patienten erhielten Satralizumab bzw. Placebo bis zum Auftreten eines Schubs oder bis zum Ende der Studienperiode. Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines Schubes. Weitere Angaben zum Studiendesign der Studie SAKuraStar können der Nutzenbewertung des G-BA von Satralizumab [4] entnommen werden.



***Adjustierter indirekter Vergleich***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo für die Endpunkte Zeit bis zu einem bestätigten NMOSD-Schub, jährliche Schubrate, unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs (SUEs) und einzelne bevorzugte Begriffe (PTs) und Systemorganklassen (SOCs) vor. Es zeigen sich jeweils keine signifikanten Unterschiede.

**Keine Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe**

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet. In seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der G-BA, dass für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend ist und erwartet wird, dass für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer klinischen Studie eine Auswahl aus den Wirkstoffen Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen sollte (Multi-Komparator-Studie).

Der pU gibt an, dass im Anwendungsgebiet keine Multi-Komparator-Studien vorliegen und daher nur adjustierte indirekte Vergleiche mit Teilen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden können. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab legt der pU daher einen adjustierten indirekten Vergleich mit Satralizumab über den Brückenkomparator Placebo vor.

Unabhängig von der fehlenden Auswahlmöglichkeit aus verschiedenen Therapieoptionen in der Studie SAKuraStar stellt Satralizumab keine der möglichen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich erlaubt daher keinen Vergleich von Inebilizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

**I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Nutzenbewertung von Inebilizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Inebilizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.  AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;  NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Der pU begründet dies mit numerischen Vorteilen von Inebilizumab gegenüber Satralizumab auf Basis des vorgelegten adjustieren indirekten Vergleichs sowie den seiner Ansicht nach patientenrelevanten Vorteilen aufgrund des Wirkmechanismus und der geringeren Applikationsfrequenz von Inebilizumab.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3).
2. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30078-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30078-8).
3. Horizon Therapeutics Ireland. Uplizna 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Satralizumab; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4940/2021-07-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Satralizumab\\_D-693.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4940/2021-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Satralizumab_D-693.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Inebilizumab*

##### *1. ClinicalTrials.gov*

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
inebilizumab OR MEDI-551

##### *2. EU Clinical Trials Register*

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
inebilizumab* OR MEDI-551 OR MEDI551 OR (MEDI 551)

##### *3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
inebilizumab OR MEDI-551 OR MEDI551 OR MEDI 551

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

### Untersuchungen vor der ersten Dosis von Inebilizumab

*Vor Beginn der Behandlung sollten folgende Tests durchgeführt werden:*

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

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

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

### Dosierung

#### *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 ( $\geq 65$  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 1-14 mit ansteigender Infusionsrate bis zur vollständigen Gabe (ca. 90 Minuten).*

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

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

### **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.*

#### *Vor der Infusion*

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

#### *Während der Infusion*

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

#### *Nach der Infusion*

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

### Infektionen

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

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

#### *Späte Neutropenie*

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

#### *Behandlung von schwer immungeschwächten Patienten*

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

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

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

### *Impfungen*

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

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

### *B-Zell-Repletionszeit*

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

### *Schwangerschaft*

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

### *Malignome*

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

### Natriumgehalt

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.*

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

### Impfungen

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

### Immunsuppressiva

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

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

##### Schwangerschaft

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

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

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

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

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

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

#### **4.9 Überdosierung**

*Die höchste Dosis von Inebilizumab, die bei Autoimmunpatienten untersucht wurde, betrug 1200 mg, verabreicht als zwei intravenöse Infusionen mit 600 mg im Abstand von zwei*

*Wochen. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit jenen, die in der klinischen Zulassungsstudie mit Inebilizumab beobachtet wurden.*

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

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

*3 Jahre*

### Haltbarkeitsdauer nach Verdünnung

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

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

*Nicht einfrieren.*

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

*Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.*

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

### Herstellung der Infusionslösung

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

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

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.*
- Die Durchstechflasche aufrecht lagern.*

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

#### Beseitigung

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

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

*Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.“*



## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.9
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.2 Verbrauch .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 3 Literatur .....</b>	<b>II.15</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	II.5
Tabelle 2: Übersicht über die vom pU herangezogenen Studien zur Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD .....	II.7
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.9
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.13

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AQP4-IgG	Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1]. Demnach ist Inebilizumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NMOSD indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G(AQP4-IgG)-seropositiv sind.

### II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Aussage des pU bestehe ein therapeutischer Bedarf, da es insbesondere an Erstlinientherapieoptionen fehle, die das Auftreten weiterer Schübe verhindern, die Behinderungsprogression aufhalten, ein gutes, langfristiges Sicherheitsprofil aufweisen sowie durch eine niedrige Dosierungsfrequenz eine hohe Therapietreue ermöglichen.

### II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

#### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte. Dabei berechnet der pU sowohl einen aus seiner Sicht plausibelsten Wert, als auch eine Spanne der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. In der vorliegenden Bewertung wird ausschließlich die Herleitung der Spanne dargestellt und kommentiert, da in dieser – wie auch vom pU angegeben – Unsicherheiten berücksichtigt werden und die aus Sicht des pU plausibelste Anzahl innerhalb der Spanne liegt. Das Vorgehen des pU wird in Tabelle 1 zusammengefasst und anschließend näher erläutert.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personen- bzw. Patientenzahl) <sup>a</sup>
1	erwachsene Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2021		69 373 865
2	Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	0,89–1,18 pro 100 000 Personen	616–789
3	GKV-Zielpopulation	88,1 %	542–695

a. Angaben des pU  
AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

**Schritt 1: Erwachsene Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2021**

Ausgangspunkt der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bildet der Umfang der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren im Jahr 2021 mit 69 373 865 Personen [2].

**Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind**

Der pU führt eigenen Angaben nach eine nicht systematische Literaturrecherche zur Prävalenz der NMOSD in Europa gemäß der aktuellen Diagnosekriterien aus dem Jahr 2015 [3] durch. Auf diese Weise identifiziert der pU 4 Publikationen, denen sich entsprechende Angaben zur Prävalenz der NMOSD mit AQP4-IgG-Seropositivität in verschiedenen europäischen Ländern bzw. Regionen entnehmen lassen:

Sepúlveda et al. (2018) [4] identifizierten für die spanische Region Katalonien alle Patientinnen und Patienten, bei denen zwischen 2006 und 2015 NMOSD diagnostiziert wurde. Insgesamt konnten auf diese Weise 74 Patientinnen und Patienten mit NMOSD identifiziert werden. Von diesen wiesen 54 Patientinnen und Patienten eine AQP4-IgG-Seropositivität auf. Zum Bezugszeitpunkt für die Berechnung der Prävalenz (01.01.2016) wurden 67 prävalente NMOSD-Fälle ins Verhältnis zur katalonischen Gesamtbevölkerung gesetzt und auf diese Weise eine rohe Prävalenzrate von 0,89 Patientinnen und Patienten mit NMOSD pro 100 000 Personen ermittelt. Der Studie lässt sich weiterhin für den gleichen Bezugszeitpunkt eine Anzahl von 47 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-Seropositivität entnehmen, woraus der pU auf Grundlage der erwachsenen Bevölkerung Kataloniens (6 094 025 Personen nach Angabe des pU) eine Prävalenzrate von 0,77 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,57; 1,03]) pro 100 000 Personen berechnet.

In der Studie von Papp et al. (2018) [5] wurden Daten aus dem dänischen nationalen Patientenregister, dem dänischen Multiple Sklerose-Register und Daten aus neurologischen Abteilungen und Laboren, die AQP4-IgG-Testungen durchführen, ausgewertet. Im Zeitraum von 2007 bis 2014 wurden insgesamt 56 Patientinnen und Patienten mit NMOSD identifiziert. Von diesen verstarben 5 Betroffene vor dem Datum der Prävalenzberechnung (01.01.2014) und in 1 Fall trat die Krankheit nach dem 01.01.2014 auf, sodass 50 Patientinnen und Patienten ab dem Alter von 16 Jahren ausgewertet wurden. Daraus ergab sich eine NMOSD-Gesamtprävalenz von 1,09 (95 %-KI: [0,81; 1,44]) pro 100 000 Personen. Von diesen waren 35 AQP4-IgG-seropositiv und es ergab sich hierfür auf Grundlage der dänischen Bevölkerung im Alter ab 16 Jahren (4 590 391 Personen) eine Prävalenzrate von 0,76 (95 %-KI: [0,53; 1,06]) pro 100 000 Personen.

In einer anderen Studie von Papp et al. (2020) [6] wurden in Ungarn Daten zu Patientinnen und Patienten mit NMOSD im Zeitraum von 2006 bis 2016 in 23 Multiple-Sklerose-Kliniken und Laboren erhoben. Es wurden insgesamt 154 Patientinnen und Patienten mit NMOSD im Alter ab 16 Jahren identifiziert. Von diesen wurden zum 01.01.2016 123 in die Berechnung der Prävalenz einbezogen und auf Grundlage der Bevölkerung im Alter ab 16 Jahren in den Gebieten, deren Kliniken in die Auswertung einbezogen wurden (6 394 168 Personen) eine rohe Prävalenzrate für NMOSD von 1,91 (95 %-KI: [1,52; 2,28]) pro 100 000 Personen

berechnet. Von diesen waren 103 AQP4-IgG-seropositiv und es ergab sich hierfür eine Prävalenzrate von 1,61 (95 %-KI: [1,31; 1,95]) pro 100 000 Personen.

Bei der Studie von Santos et al. (2021) [7] handelt es sich um eine landesweite multizentrische Studie aus Portugal, in der Daten in 27 Zentren (24 Zentren für Erwachsene, 3 neuropädiatrische Abteilungen) zwischen den Jahren 2018 und 2019 erhoben wurden. Insgesamt wurden 180 Patientinnen und Patienten mit NMOSD und bekanntem Serostatus in die Studie eingeschlossen. Von diesen wiesen 77 Patientinnen und Patienten AQP4-IgG-Antikörper auf, wovon wiederum 4 Patientinnen und Patienten während des Studienzeitraums verstarben. Zum 31. Dezember 2018 wurde eine Gesamtprävalenz für NMOSD von 1,71 (95 %-KI: [1,47; 1,98]) sowie für 73 Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-Seropositivität eine Prävalenzrate von 0,71 (95 %-KI: [0,56; 0,90]) pro 100 000 Personen berechnet. Da sich diese auf alle Altersgruppen bezieht, berechnet der pU zusätzlich die Prävalenzrate für erwachsene Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD: Auf Grundlage einer Bevölkerungsgröße ab 18 Jahren in Portugal von 8 537 405 Personen im Jahr 2018 [8] berechnet der pU eine Prävalenzrate von 0,86 (95 %-KI: [0,67; 1,08]) pro 100 000 Personen.

Der pU berechnet auf Basis dieser 4 identifizierten Studien eine Metaanalyse und darüber eine Prävalenzrate der AQP4-IgG-seropositiven NMOSD von 1,01 (95 %-KI: [0,89; 1,14]) pro 100 000 Personen (siehe Tabelle 2). Die Grenzen des berechneten 95 %-KI überträgt der pU dann auf die deutsche Bevölkerung ab 18 Jahren zum Stichtag 31.12.2021 (69 373 865 Personen; siehe Schritt 1) und berechnet somit 616 bis 789 erwachsene Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD in Deutschland.

Tabelle 2 fasst die vom pU herangezogenen Prävalenzangaben für Patientinnen und Patienten mit AQP-4-IgG-seropositiver NMOSD noch einmal zusammen:

Tabelle 2: Übersicht über die vom pU herangezogenen Studien zur Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD

Studie	Stichtag Prävalenz- berechnung	Zugrundeliegende Population / Land	AQP4-IgG- seropositive NMOSD-Fälle	Prävalenzrate pro 100 000 Personen und 95%-KI
Sepulveda et al. (2018) [4]	01.01.2016	6 094 025 Erwachsene <sup>a</sup> / Katalonien	47	0,77 [0,57; 1,03] <sup>a</sup>
Papp et al. (2018) [5]	01.01.2014	4 590 391 Personen ab 16 Jahren <sup>b</sup> / Dänemark	35	0,76 [0,53; 1,06] <sup>b</sup>
Papp et al. (2020) [6]	01.01.2016	6 394 168 Personen ab 16 Jahren <sup>b</sup> / Ungarn	103	1,61 [1,31; 1,95] <sup>b</sup>
Santos et al. (2021) [7]	31.12.2018	8 537 405 Erwachsene <sup>a</sup> / Portugal	73	0,86 [0,67; 1,08] <sup>a</sup>
Metaanalyse		25 615 989	258	1,01 [0,89; 1,14] <sup>a</sup>
a. Angabe des pU b. Angabe in der Studie  AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; KI: Konfidenzintervall; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

### **Schritt 3: GKV-Zielpopulation**

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 88,1 % [2,9] berechnet der pU schließlich 542 bis 695 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind überwiegend nachvollziehbar.

Das vom pU studienübergreifend berechnete 95 %-KI ([0,89; 1,14]) führt zu einer geringeren Breite der Unsicherheitsspanne im Vergleich zur Unsicherheitsspanne auf Grundlage der Prävalenzschätzer der einzelnen Studien (0,76 bis 1,61). Diese Einschränkung der Unsicherheitsspanne ist kritisch zu sehen, da in die Metaanalyse keine Studien mit Bezug auf Deutschland eingeflossen sind und somit unklar ist, ob die Prävalenz einer NMOSD mit AQP4-IgG-Seropositivität in Deutschland innerhalb dieser berechneten Spanne liegt. Die vom pU ebenfalls zitierte Studie von Knapp et al. [10], die sich auf deutsche Krankenkassendaten und auf den Zeitraum vom 01.01.2013 bis zum 31.12.2019 bezieht, ergab in Abhängigkeit von den verwendeten Aufgreifkriterien eine Prävalenzrate der NMOSD von 1,09 bis 1,44 pro 100 000 Personen. Diese Angabe liegt zwar innerhalb der Spanne der Prävalenzschätzer für eine NMOSD in den vom pU herangezogenen europäischen Studien (0,89 [4] bis 1,91 [6] jeweils pro 100 000 Personen), allerdings ist hierbei noch kein Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit AQP4-IgG-Seropositivität in Deutschland berücksichtigt und der entsprechende Anteilswert schwankt stark zwischen den eingeschlossenen Studien [6,7]. Insgesamt erscheint deshalb eine breitere Spanne für die Zielpopulation angemessener, um die bestehende Unsicherheit der Prävalenzangaben mit Bezug auf Deutschland ausreichend zu adressieren.

Bei Berechnung der Spanne der Patientenzahlen auf Grundlage der minimalen und maximalen Prävalenzschätzer der eingeschlossenen Studien für NMOSD mit AQP4-IgG-Seropositivität würden sich 466 bis 984 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

#### **Einordnung im Vergleich zum Verfahren zu Satralizumab**

Im Verfahren zu Satralizumab [11] in der Indikation NMOSD mit AQP4-IgG-Seropositivität bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wurde im damaligen Dossier die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit 460 bis 5050 beziffert. Die untere Grenze wurde dabei ebenfalls auf Grundlage der minimalen Prävalenzangabe in den eingeschlossenen Studien [4] berechnet. Die obere Grenze wurde auf Grundlage einer Auswertung von Daten des Bundesamtes für soziale Sicherung sowie der Publikationen des deutschen Registers der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) geschätzt und wurde als tendenzielle Überschätzung beurteilt. Vor dem Hintergrund der im vorliegenden Dossier von Inebilizumab berücksichtigten europäischen Studien [4-7] sowie der deutschen Studie von Knapp et al. [10] erscheint eine Obergrenze von 984 Patientinnen und Patienten eine realistischere Abschätzung darzustellen.



### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU stellt dar, dass eine Aussage zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der NMOSD in Deutschland aufgrund mangelnder epidemiologischer Daten nicht möglich sei. Insgesamt geht der pU von keiner bedeutsamen Veränderung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten Jahren aus.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Inebilizumab	Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	542–695	Die vom pU berechnete Metaanalyse schränkt die Unsicherheitsspanne im Vergleich zur Unsicherheitsspanne auf Grundlage der Prävalenzschätzer der einzelnen Studien stärker ein. Eine breitere Spanne erscheint aufgrund der bestehenden Unsicherheit der vorliegenden Prävalenzangaben mit Bezug auf Deutschland angemessener: Auf Grundlage der minimalen und maximalen Prävalenzschätzer der vom pU eingeschlossenen Studien würde sich mit 466 bis 984 Patientinnen und Patienten eine breitere Spanne der GKV-Zielpopulation ergeben.
<p>a. Angaben des pU  AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt und stellt weiterhin dar, dass davon ausgegangen wird, dass der Wirkstoff Inebilizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll und nicht im Rahmen einer Schubtherapie.

Der G-BA benennt in diesem Kontext mit Verweis auf die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [12] die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab (Second-Line). Weiterhin führt der G-BA aus, dass die Wirkstoffe Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab und Tocilizumab für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind und dass somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln bestehe. Im Rahmen einer klinischen Studie sollten zur immunsuppressiven Langzeittherapie die Wirkstoffe Azathioprin, Eculizumab, Mycophenolat-Mofetil und Rituximab zur Verfügung stehen.

Der pU stellt im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Kosten der Wirkstoffe Eculizumab und Satralizumab dar. Eculizumab ist laut Fachinformation [13] nur für Patientinnen und Patienten mit NMOSD zugelassen, die positiv für AQP4-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen. Satralizumab stellt keine der vom G-BA benannten möglichen Therapieoptionen dar und wird deshalb nicht bewertet.

Der pU gibt die Kosten für Inebilizumab sowie für Eculizumab im Rahmen einer kontinuierlichen Behandlung ab dem 2. Behandlungsjahr an.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Inebilizumab und Eculizumab entsprechen den Fachinformationen [1,13].

Demnach wird Inebilizumab in der Erhaltungsphase 1-mal alle 6 Monate als intravenöse Infusion verabreicht.

Eculizumab wird in der Erhaltungsphase ebenfalls als intravenöse Infusion alle  $14 \pm 2$  Tage verabreicht. Der pU geht von einer Behandlung alle 14 Tage aus und somit von 26,1 Infusionen pro Jahr. Bei Berücksichtigung der in der Fachinformation angegebenen Spanne der Behandlungsdauer können sich sowohl weniger (22,8) als auch mehr (30,4) Behandlungen pro Jahr ergeben.

## II 2.2 Verbrauch

Der pU setzt für Inebilizumab einen Verbrauch von 300 mg pro Gabe an und für Eculizumab einen Verbrauch von 1200 mg pro Gabe. Dies entspricht der jeweiligen Fachinformation [1,13].

## II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Inebilizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2022, dem Zeitpunkt der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Eculizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2022 wieder.

## II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt basierend auf den Angaben in der Fachinformation von Inebilizumab [1] Kosten für eine erforderliche Prämedikation mit einem Kortikosteroid (intravenöse Applikation), einem Antihistaminikum und einem fiebersenkenden Mittel (jeweils orale Applikation).

Bei dem vom pU gewählten fiebersenkenden Mittel berücksichtigt der pU nicht die in der Fachinformation von Inebilizumab [1] angegebene obere Grenze der Dosisspanne.

Darüber hinaus legt der pU bei der Kostenberechnung für das Kortikosteroid ein Präparat mit einer Dosierung von 250 mg zugrunde und geht von einem Verbrauch von 1 Packung pro Behandlungsjahr aus. Hierbei bleibt allerdings der Verwurf pro Gabe unberücksichtigt, wodurch eine Unterschätzung des Verbrauchs entsteht. Darüber hinaus ist für das vom pU gewählte Präparat eine wirtschaftlichere Alternative verfügbar.

Dem pU zufolge entstehen durch die Anwendung von Eculizumab ab dem 2. Behandlungsjahr keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Sowohl bei Inebilizumab als auch bei Eculizumab entstehen allerdings basierend auf der jeweiligen Fachinformation [1,13] Kosten für die Infusion und Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU berücksichtigt für Inebilizumab und Eculizumab korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 4 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Inebilizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 121 972,82 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Eculizumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 580 332,46 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe. Die Angaben sind auf Grundlage der vom pU angenommenen Behandlungsdauer plausibel. Bei Berücksichtigung der in der Fachinformation angegebenen Spanne der Behandlungsdauer können die Arzneimittelkosten abweichen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

**II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung**

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Inebilizumab	Erwachsene mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind	121 806,90	23,92	142,00	121 972,82	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt..
Therapie nach ärztlicher Maßgabe: Eculizumab <sup>b</sup>		578 479,36	0	1853,10	580 332,46	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sowie zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind auf Grundlage der vom pU angenommenen Behandlungsdauer plausibel. Bei Berücksichtigung der in der Fachinformation angegebenen Spanne der Behandlungsdauer können diese Kosten abweichen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

a. Angaben des pU ab dem 2. Behandlungsjahr

b: nur für Patientinnen und Patienten, die einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen

AQP4-IgG: Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen;

pU: pharmazeutischer Unternehmer

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass Inebilizumab für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation grundsätzlich zugänglich ist und sich daraus keine Einschränkungen des Versorgungsanteils ergibt. Weiterhin macht er Angaben zu Kontraindikationen, der Rate an Therapieabbrüchen und zu Patientenpräferenzen. Seiner Aussage nach kann Inebilizumab sowohl ambulant als auch stationär angewendet werden.

### II 3 Literatur

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

1. Horizon Therapeutics Ireland. Uplizna 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html;jsessionid=B1F09C75C6A6B7921CAFA229FD62AFC7.live742>.
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-189. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000001729>.
4. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D 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. <https://dx.doi.org/10.1177/1352458517735191>.
5. Papp V, Illes Z, Magyari M et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology* 2018; 91(24): e2265-e2275. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000006645>.
6. Papp V, Iljicsov A, Rajda C et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol* 2020; 27(2): 308-317. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.14079>.
7. Santos E, Rocha AL, Oliveira V et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: A nationwide Portuguese clinical epidemiological study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2021; 56: 103258. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2021.103258>.
8. Instituto Nacional de Estatística. Population number Portugal 2018 [online]. 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](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).
9. 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 [online]. 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2021\\_K\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf).
10. Knapp RK, Hardtstock F, Wilke T 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. <https://dx.doi.org/10.1007/s40120-021-00311-x>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 18.10.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-22\\_satralizumab\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-22_satralizumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
12. Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie [online]. 2021. 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).
13. Alexion Europe. Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 15.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.