

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (Uplizna[®])

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MITIGATE	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-13: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Anwendung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Entscheidungsgremium (adjudication committee)
AChR	Anti-Acetylcholin-Rezeptor
AIP	Autoimmunpankreatitis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AQP4-IgG	Aquaporin-4-Immunglobulin-G
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBC	Großes Blutbild (complete blood count)
CD19	Cluster of differentiation 19
CSP	Klinisches Studienprotokoll (clinical study protocol)
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossiers enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid (glucocorticoid)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HBcAb	Hepatitis-B-Core-Antikörper (hepatitis-B-core-antibody)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (hepatitis-B-surface-antigen)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Ig	Immunglobulin
IgG4-RD	IgG4-assozierte Erkrankung (IgG4-related disease)
JCV	John-Cunningham-Virus
KI	Konfidenzintervall
LS MWD	Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate (least square mean difference)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MRT	Magnetresonanztomographie
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders)
OLP	Open-Label-Phase (open-label period)
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (randomized controlled period)
RR	Relatives Risiko
SF-36	36-item Short Form Health Survey (acute recall)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen GmbH
Anschrift:	Riesstraße 24 80992 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amgen Europe B. V.
Anschrift:	Minervum 7061 4817 ZK Breda Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inebilizumab
Handelsname:	Uplizna®
ATC-Code:	L04AG10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42735
Pharmazentralnummer (PZN)	17847166
ICD-10-GM-Code	Kein spezifischer, dedizierter ICD-10-GM-Code für IgG4-RD vorhanden.
Alpha-ID	I129338 IgG4-assoziierte Pachymeningitis I125948 IgG4-assoziierte Aortitis I125976 IgG4-assoziierte Mediastinitis I125990 IgG4-assoziierte Krankheit der Glandula submandibularis I127577 IgG4 [Immunglobulin G4]-assoziierte Dakryoadenitis und Sialoadenitis I127732 IgG4-assoziierte Hepatopathie I126066 IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis I135877 IgG4-assoziierte systemische Krankheit I128140 IgG4-assoziierte Nierenkrankheit I133352 AIP [Autoimmunpankreatitis] I133353 Autoimmune Pankreatitis I119688 Autoimmunpankreatitis I130031 Autoimmunpankreatitis Typ 1 I71333 Retroperitoneale Fibromatose I24243 Idiopathische retroperitoneale Fibrose I24242 Retroperitoneale Fibrose

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	I20498 Retroperitonealfibrose I11431 Chronische Sialadenitis I134948 Chronisch-sklerosierende Sialadenitis der Glandula submandibularis I20766 Sialadenitis I75990 Von-Mikulicz-Krankheit I79532 Von-Mikulicz-Syndrom
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung (Immunglobuline G4-related disease, IgG4-RD)</u> Uplizna ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver IgG4-RD indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	10.11.2025	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)</u> Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1).	25.04.2022
<u>Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)</u> Uplizna wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (siehe Abschnitt 5.1).	10.02.2026

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Individualisierte Therapie ^{c, d}
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde die ZVT als Therapie nach ärztlicher Maßgabe, unter Berücksichtigung von Glukokortikoiden (als Erhaltungstherapie) und Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht mehr infrage kommen) bestimmt.</p> <p>d: Die individualisierte Therapie kann nicht näher spezifiziert werden.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Inebilizumab (Uplizna[®]) wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Immunglobulin G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-related disease, IgG4-RD). Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 30.07.2024 stattgefunden.

Für die Versorgung der IgG4-RD liegen derzeit keine etablierten Behandlungsempfehlungen vor. Die Behandlung erfolgt im Rahmen ärztlicher Einzelfallentscheidungen unter ausschließlicher off-label Anwendung von Arzneimitteln. Es lässt sich auf Grundlage der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß des 5. Kapitels § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Therapieregime identifizieren. Durch die begrenzte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der bislang genutzten, jedoch nicht im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien und fehlenden, aktuellen und allgemeingültigen Leitlinienempfehlungen für dieses recht junge Erkrankungsbild, ist ein allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse noch nicht auszumachen. Somit wird von Amgen eine patientenindividuell angepasste Therapie als ZVT zugrunde gelegt (individualisierte Therapie), welche nicht näher spezifiziert werden kann.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Inebilizumab wurde die randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie MITIGATE herangezogen. Gemäß klinischem Studienprotokoll (clinical study protocol, CSP) erhielten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer zu Studienbeginn eine Induktionstherapie (hochdosierte Glukokortikoide), die im Verlauf der randomisierten kontrollierten Phase (randomized controlled period, RCP) schrittweise reduziert wurde; darüber hinaus konnten IgG4-RD-Schübe individuell nach ärztlicher Maßgabe behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es wurde eine deutliche Überlegenheit von Inebilizumab für die Endpunkte „IgG4-RD Krankheitsschübe“ festgestellt. Für die „Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub“ wurde gezeigt, dass das Risiko für einen behandelten und durch ein Entscheidungsgremium (adjudication committee, AC) bestimmten IgG4-RD-Schub unter Inebilizumab gegenüber dem Kontrollarm um 87 % gesenkt wurde (Hazard Ratio [HR]: 0,13; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,06; 0,28]; p-Wert < 0,0001). Diese Vorteile ergaben sich ebenfalls bei der „Jährlichen Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe“ (Rate Ratio: 0,14; 95 %-KI [0,06; 0,31]; p-Wert < 0,0001) und der „Jährlichen Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung“ (Rate Ratio: 0,21; 95 %-KI [0,11; 0,40]; p-Wert < 0,0001). Bei 58,8 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, und bei 22,4 % im Kontrollarm ist zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreicht worden (Relatives Risiko [RR]: 2,63; 95 %-KI [1,61; 4,28]; p-Wert = 0,0001). Zudem kam es zu einer wesentlichen Verlängerung der „Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC“ (HR: 0,12; 95 %-KI [0,05; 0,26]; p-Wert < 0,0001). Das Risiko unter Inebilizumab einen Krankheitsschub zu erreichen war im Vergleich zum Kontrollarm um 88 % niedriger.

Darüber hinaus war die Behandlung mit Inebilizumab mit einer wesentlichen Reduktion der Glukokortikoid-Exposition verbunden. Bei der Behandlung von IgG4-RD-Schüben sowie in der Erhaltungstherapie wurde eine um mehr als das 10-fache reduzierte kumulative Gesamtdosis der erkrankungsspezifisch eingesetzten Glukokortikoide erreicht (Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate [LS MWD]: -1.264,16; 95 %-KI [-1.689,16; -839,15]; p-Wert < 0,001; Hedges'g [95 %-KI]: -1,01; [-1,37; -0,65]). Auch bei jeglicher Behandlung mit Glukokortikoiden zeigte sich, dass unter einer Therapie mit Inebilizumab eine wesentlich geringere kumulative Gesamtdosis an Glukokortikoiden erforderlich war (LS MWD: -1.079,57; 95 %-KI [-1.649,07; -510,07]; p-Wert = 0,0003; Hedges'g [95 %-KI]: -0,65 [-0,99; -0,30]).

Im Rahmen der Studie MITIGATE sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) (RR: 0,99; 95 %-KI [0,91; 1,06]; p-Wert = 1,0000), schwerwiegenden UE (SUE) (RR: 1,97; 95 %-KI [0,82; 4,84]; p-Wert = 0,2050), schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR: 1,48; 95 %-KI [0,66; 3,33]; p-Wert = 0,4684) und Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 1,97; 95 %-KI [0,56; 6,99]; p-Wert = 0,4927) unter Inebilizumab-Behandlung zu jenen im Vergleichsarm vorhanden. Es traten während der RCP keine Todesfälle auf.

Innerhalb der UE nach SOC/PT traten bei der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“/PT „Asthenie“ und der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ergibt sich hier ein Nachteil für Inebilizumab im Vergleich zum Kontrollarm (RR: 1,40; 95 %-KI [1,08; 1,84]; p-Wert = 0,0120). Dem gegenüber steht ein Vorteil zugunsten Inebilizumab bei dem PT „Asthenie“ (RR: 0,25; 95 %-KI [0,06; 0,98]; p-Wert = 0,0549).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Subgruppenanalysen konnten keine Belege für eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Inebilizumab für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD basiert auf den Daten der laufenden, internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie MITIGATE (Evidenzstufe Ib). Die ZVT „individualisierte Therapie“ wurde umgesetzt, indem die Patientinnen und Patienten gemäß CSP zu Studienbeginn eine Induktionstherapie (hochdosierte Glukokortikoide) erhielten, die schrittweise reduziert wurde; darüber hinaus konnten IgG4-RD-Schübe individuell nach ärztlicher Maßgabe behandelt werden. Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogenen Nachweise, der Qualität der betrachteten Studie und der Validität der patientenrelevanten Endpunkte sind die Aussagen zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit als **Hinweis** einzustufen.

Das primäre Therapieziel bei der IgG4-RD besteht darin, eine anhaltende Remission zu erreichen und das Auftreten erneuter Krankheitsschübe und damit eine Verschlechterung der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomatik zu verhindern. Im Vordergrund steht der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität der Betroffenen. In der Studie MITIGATE zeigte sich, dass das Risiko eines IgG4-RD-Krankheitsschubs unter Inebilizumab erheblich gesenkt wurde und Krankheitsschübe weitaus später auftraten als im Vergleichsarm. Es ergibt sich für den Endpunkt „IgG4-RD-Krankheitsschübe“ insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen von Inebilizumab.

Ein weiteres Ziel der Therapie liegt in der Reduktion der Gabe von Glukokortikoiden oder deren Absetzen innerhalb der Erhaltungstherapie. Inebilizumab ist das erste Arzneimittel, welches nachweislich die Glukokortikoid-Dosis zur Behandlung der IgG4-RD reduzieren kann. Da der langfristige Glukokortikoid-Einsatz selbst bei niedrigen Dosen mit einem hohen Risiko für behandlungsbedingte Nebenwirkungen assoziiert ist, bedeutet dies eine große Verbesserung für die Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erhaltungstherapie und einen erheblichen Zusatznutzen.

Aufgrund dieser in der Therapie der IgG4-RD bisher unerreichten Vorteile, resultiert in der Nutzendimension Morbidität ein **erheblicher Zusatznutzen**.

In der Studie MITIGATE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens SF-36 zur Beurteilung der physischen sowie mentalen Gesundheit erhoben. Formal ist für Inebilizumab in Bezug auf die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Zusatznutzen nicht belegt.

Insgesamt traten in der Studie MITIGATE keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte auf und es wurden nur wenige sicherheitsrelevante Ereignisse berichtet, sodass von einem vorteilhaften Sicherheitsprofil ausgegangen werden kann. Somit ergibt sich auf Basis der vorliegenden Ergebnisse in der Nutzendimension Sicherheit **kein zusätzlicher Schaden**.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MITIGATE

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
IgG4-RD-Krankheitsschübe		
Zeit bis zum ersten behandelten und durch ein AC bestimmten IgG4-RD-Schub	HR: 0,13 [0,06; 0,28] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Jährliche Schubrate für behandelte und durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe	Rate Ratio: 0,14 [0,06; 0,31] < 0,0001	
Jährliche Schubrate für durch ein AC bestimmte IgG4-RD-Schübe, unabhängig ihrer Behandlung	Rate Ratio: 0,21 [0,11; 0,40] < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 52 eine schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremission erreichten	RR: 2,63 [1,61; 4,28] 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zum Beginn der ersten Behandlung bei neuer oder sich verschlimmernder Krankheitsaktivität innerhalb der RCP, unabhängig von der Bestimmung eines Krankheitsschubs durch ein AC	HR: 0,12 [0,05; 0,26] < 0,0001	
Glukokortikoid-Behandlung		
Behandlung mit Glukokortikoiden bei IgG4-RD-Schüben oder zur Erhaltung (Gesamtdosierung)	LS MWD: -1.264,16 [-1.689,16; -839,15] < 0,001 Hedges'g: -1,01 [-1,37; -0,65]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Jegliche Behandlung mit Glukokortikoiden (Gesamtdosierung)	LS MWD: -1.079,57 [-1.649,07; -510,07] 0,0003 Hedges'g: -0,65 [-0,99; -0,30] ^b	
Sicherheitsrelevante Endpunkte^c		
Gesamtraten		
UE	RR: 0,99 [0,91; 1,06] 1,0000	Kein zusätzlicher Schaden
SUE	RR: 1,97 [0,82; 4,84] 0,2050	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	RR: 1,48 [0,66; 3,33] 0,4684	
Therapieabbruch aufgrund von UE	RR: 1,97 [0,56; 6,99] 0,4927	
UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten		
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR: 1,40 [1,08; 1,84] 0,0120	Kein zusätzlicher Schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Inebilizumab vs. Placebo ^a Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
PT: Asthenie	RR: 0,25 [0,06; 0,98] 0,0549	

In dieser Tabelle sind ausschließlich entsprechende Ergebnisse der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für die sicherheitsrelevanten Endpunkte nach SOC/PT dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied (anhand des p-Wertes oder anhand des KI) zwischen den Behandlungen ergab.

a: Die ZVT „individualisierte Therapie“ wurde umgesetzt, indem die Patientinnen und Patienten gemäß CSP zu Studienbeginn eine Induktionstherapie (hochdosierte Glukokortikoide) erhielten, die schrittweise reduziert wurde; darüber hinaus konnten IgG4-RD-Schübe individuell behandelt werden.

b: Auf die dritte Nachkommastelle gerundet ist die obere KI-Grenze: -0,298.

c: Für die sicherheitsrelevanten Endpunkte liegt bei einem RR > 1 potenziell ein Schaden vor, für RR < 1 liegt potenziell ein Zusatznutzen vor, falls sich ein statistisch signifikanter Unterschied ergab.

Inebilizumab kann im vorliegenden Anwendungsgebiet (Erwachsene mit aktiver IgG4-RD) einen hohen therapeutischen Bedarf decken. Der Wirkstoff verfügt über einen zielgerichteten und krankheitsmodifizierenden Wirkmechanismus und stellt die erste zugelassene Therapie in der vorliegenden Indikation sowie eine sichere und gut verträgliche Immuntherapie dar. Auf Basis der MITIGATE-Studienergebnisse kann für Patientinnen und Patienten von einer wirksamen Verhinderung von Krankheitsschüben (Rezidiven) sowie einer langanhaltenden Krankheitskontrolle ausgegangen werden. Zudem kann durch die Reduktion der Glukokortikoid-Exposition das Risiko therapiebedingter Nebenwirkungen und der Verschlechterung von Komorbiditäten deutlich gesenkt werden. Die Studie MITIGATE gewährleistet aufgrund ihres Designs die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassend zeigt Inebilizumab für Erwachsene mit aktiver IgG4-RD folgende Vorteile:

- Erhebliche Risikoreduktion eines IgG4-RD-bedingten Krankheitsschubs um 87 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu dessen Auftreten.
- Deutliche Reduzierung der jährlichen Schubrate auf 0,10 Krankheitsschübe pro Jahr.
- Schubfreie und kortikosteroidfreie Komplettremissionen bei 59 % der Patientinnen und Patienten.
- Klinisch relevante, erhebliche Verringerung der zur Behandlung von IgG4-RD-Schüben benötigten Glukokortikoid-Dosis auf weniger als ein Zehntel.

Das bekannte und gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Inebilizumab wurde in der Studie MITIGATE bestätigt.

In der Gesamtschau der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit ist der Zusatznutzen von Inebilizumab gemäß § 5 Absatz 7 der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen.

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

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

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

Inebilizumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver IgG4-RD. Eine aktive IgG4-RD ist durch klinische, bildgebende Labor- und/oder Biopsieuntersuchungen bestimmt und erfordert laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung. Damit umfasst die Zielpopulation von Inebilizumab Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren, die eine IgG4-RD-Diagnose erhalten haben und die nach Remissionsinduktion für eine Erhaltungstherapie infrage kommen.

Die IgG4-RD ist eine seltene, systemisch verlaufende Autoimmunerkrankung mit entzündlicher und fibrotischer Pathophysiologie. Die Erkrankung geht mit tumorartigen, durch das eigene Immunsystem ausgelösten, fibrotischen Raumforderungen einher und kann sich in nahezu jedem Organsystem manifestieren. An IgG4-RD Erkrankte leiden an unregelmäßig auftretenden, rezidivierenden Krankheitsschüben, die im Verlauf zu größtenteils irreversiblen Organschäden bis hin zum Organversagen führen. Das Krankheitsbild ist sehr heterogen, da es je nach betroffenen Organen zu spezifischen Symptomen kommt. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind im Mittel bereits 3 Organe betroffen.

Zu den Faktoren, die einen schlechten Verlauf bzw. ein erhöhtes Risiko für Krankheitsschübe begünstigen, zählen jeweils eine IgG4-RD mit Multiorganbeteiligung, deutlich erhöhte IgG4-Serumkonzentrationen, eine Mitbeteiligung der proximalen Gallengänge sowie eine Krankheitsanamnese mit wiederholten Rezidiven oder organbedrohende IgG4-RD-Manifestationen. Die Diagnostik der IgG4-RD beruht auf einem multimodalen Ansatz, der klinische Beurteilung, serologische Bestimmungen, bildgebende Verfahren, das therapeutische Ansprechen auf Glukokortikoide sowie histopathologische Analysen umfasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für die seltene Erkrankung IgG4-RD besteht ein wesentlicher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Bislang basierte die Behandlung der IgG4-RD mangels zugelassener Therapien ausschließlich auf off-label eingesetzten Wirkstoffen. In Verbindung mit den fehlenden Zulassungen liegt für die bisherigen Therapieversuche zur Remissionserhaltung keine gesicherte Wirksamkeit vor, da es an belastbarer Evidenz fehlt.

Nach Reduktion oder Absetzen der Induktionstherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden kommt es zu moderaten bis hohen Rezidivraten. Die auftretenden Krankheitsschübe können zu einer fortschreitenden Organschädigung bis zum Organversagen führen. Der ungedeckte Bedarf besteht insbesondere darin, erneute Schübe zuverlässig zu verhindern, eine langfristige Krankheitskontrolle zu gewährleisten und somit die Organfunktionen zu erhalten.

Die Anwendung von Glukokortikoiden ist mit einem Risiko für erhebliche metabolische, kardiovaskuläre, muskuloskelettale und infektiöse Komplikationen sowie der Begünstigung von (altersbedingten) Komorbiditäten verbunden. Obwohl das Absetzen der Glukokortikoide angestrebt wird und angezeigt ist, gelingt dies oftmals nicht. Dies unterstreicht den Bedarf an innovativen Therapien, die die kumulative Glukokortikoid-Exposition und deren Toxizität verhindern, bei Aufrechterhaltung der Remission.

Es existieren derzeit nur wenige und heterogene, teils widersprüchliche Empfehlungen für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD, sodass kein etabliertes Behandlungsschema besteht. Sowohl Angaben zur Dosierung als auch zu Intervallen bzw. Dauer der Behandlung oder hinsichtlich Kombinationstherapien variieren je nach Erfahrung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie zwischen Facharzttrichtungen.

Inebilizumab kann in der vorliegenden Indikation einen großen therapeutischen Bedarf decken. Die Depletion von Cluster of differentiation 19 (CD19)-positiven B-Zellen stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der zielgerichtet und krankheitsmodifizierend in den immunpathologischen Krankheitsprozess eingreift. Gegenwärtig ist Inebilizumab das einzige zugelassene Arzneimittel zur Therapie der IgG4-RD und somit Solist im vorliegenden Anwendungsgebiet. Es liegen erhebliche Vorteile zur Verhinderung von IgG4-RD-Krankheitsschüben sowie der Verringerung der benötigten Glukokortikoid-Dosis basierend auf der Studie MITIGATE vor, bei gleichzeitig günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Mit Inebilizumab steht erstmals ein definiertes Therapieschema zur Verfügung, welches halbjährlich angewendet wird und im Vergleich zu bestehenden Therapien eine Behandlung mit einer geringen therapiebedingten Belastung bietet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	2.605 bis 3.517
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Beträchtlich	2.605 bis 3.517
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	105.589,13 € bis 105.594,59 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Individualisierte Therapie ^b	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Kosten nicht ableitbar

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die individualisierte Therapie kann nicht näher spezifiziert werden.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Fachinformation von Inebilizumab (Uplizna®) benennt die folgenden Anforderungen:

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit IgG4-RD erforderlich.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) oder IgG4-RD oder generalisierte Myasthenia gravis (gMG) 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 der Fachinformation).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 der Fachinformation).

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer***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.

Aufgrund des chronischen Verlaufs der IgG4-RD sollte sich eine Behandlung über 52 Wochen hinaus nach der Aktivität der Erkrankung richten sowie nach ärztlichem Ermessen und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz erfolgen.

Verspätete oder ausgelassene Dosen

Wurde eine Infusion von Inebilizumab versäumt, 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 angewendet, 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 angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Besondere Patientengruppen******Ältere Patienten***

Inebilizumab wurde in klinischen Studien bei 72 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) angewendet. Auf Basis der verfügbaren Daten scheint eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inebilizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind 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 angewendet, 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 1-13 mit ansteigender Infusionsrate bis zur vollständigen Gabe (ca. 90 Minuten).

Tabelle 1-13: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Anwendung 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 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Anweisungen für Patienten zum Zeitpunkt der Verordnung***

Patienten, die mit Uplizna behandelt werden, sollten eine Patientenkarte erhalten, die Informationen darüber enthält, dass die Behandlung mit Inebilizumab das Risiko für Infektionen erhöhen kann, einschließlich schwerwiegender Infektionen, Virusreaktivierung, Infektionen durch opportunistische Erreger und progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), und wie sie im Falle von Anzeichen und Symptomen einer Infektion und PML frühzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten.

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeit

Inebilizumab kann infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen; diese können Kopfschmerzen, Übelkeit, Somnolenz, Dyspnoe, Fieber, Myalgie, Hautausschlag, Palpitationen 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 der Fachinformation).

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 angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab (d. h. innerhalb von 6 Monaten) müssen ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild, gemacht 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 RCP und der Open-Label-Phase (OLP) berichtet wurden, gehörten Harnwegsinfektion (26,2 %), Nasopharyngitis (20,9 %), Infektion der oberen Atemwege (15,6 %), Grippe (8,9 %) und Bronchitis (6,7 %). Bei IgG4-RD waren in der RCP und OLP die häufigsten Infektionen, die von mit Inebilizumab behandelten Patienten berichtet wurden, Infektion der oberen Atemwege (10,7 %), Nasopharyngitis (9,8 %), Harnwegsinfektion (8,9 %) und Grippe (6,3 %). Bei gMG waren in der RCP und OLP die häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten Patienten berichtet wurden, Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektion der oberen Atemwege (6,9 %).

Hepatitis B-Virus-Reaktivierung

Das Risiko für eine HBV-Reaktivierung wurde auch bei anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern beobachtet. In der klinischen Studie zu gMG wurde bei einem mit Inebilizumab behandelten Patienten ein Fall von HBV-Reaktivierung 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 bei Patienten angewendet 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-positiv], sollten vor Beginn und während der Behandlung durch einen Facharzt für Lebererkrankungen betreut werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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.

Es wurden keine bestätigten Fälle von PML in den klinischen Studien mit Inebilizumab identifiziert. In den klinischen Studien mit Inebilizumab (NMOSD-Studie) 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 schwerfällige 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 wiederholter neurologischer Tests. Bei Bestätigung ist die Behandlung mit Inebilizumab abzubrechen.

Späte Neutropenie

Es wurde über Fälle von spät einsetzender Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 der Fachinformation).

Bei Kombination von Inebilizumab mit einer anderen immunsuppressiven Therapie ist das Risiko einer verstärkten immunsuppressiven Wirkung zu beachten.

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

Impfungen

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

Bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft Inebilizumab erhalten haben, dürfen keine Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe angewendet 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 angewendet 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 Anwendung von Inebilizumab ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). 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 Anwendung 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. Die derzeitigen Daten scheinen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignome hinzudeuten; Ein mögliches Risiko für die Entwicklung solider Tumoren kann jedoch derzeit nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

gMG-Patienten mit Klasse V gemäß der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung

Inebilizumab wurde bei gMG-Patienten mit MGFA-Klasse V nicht untersucht.

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 wurden 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 der Fachinformation).

Immunsuppressiva

In der NMOSD-Zulassungsstudie erhielten alle Teilnehmer während der RCP nach der ersten Anwendung von Inebilizumab eine zweiwöchige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (plus einer einwöchigen Ausschleichphase). In der IgG4-RD-Zulassungsstudie erhielten die Teilnehmer während der RCP zu Beginn der Behandlung mit Inebilizumab eine gleichbleibende Dosis Glukokortikoide (GC) und begannen anschließend mit einer vordefinierten Ausschleichung bis zum Absetzen nach 8 Wochen. In der gMG-Zulassungsstudie erhielten die Teilnehmer zu Beginn der Behandlung mit Inebilizumab orale Kortikosteroide oder eine stabile Dosis anderer Immunsuppressiva. Die Teilnehmer begannen ab Woche 4 bis Woche 24 mit einem vordefinierten Ausschleichen der Kortikosteroide auf 5 mg/Tag, durften während der Behandlung mit Inebilizumab aber weiter andere Immunsuppressiva erhalten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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 Anwendung anhalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 der Fachinformation).

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.