

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Inebilizumab (Uplizna<sup>®</sup>)*

Amgen GmbH

**Modul 3 B**

*Behandlung von Erwachsenen mit aktiver  
IgG4-assoziiierter Erkrankung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	22
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	87
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	88

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Prävalenz und Inzidenz für IgG4-RD .....	37
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3-3: Herleitung der Zielpopulation.....	43
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	62
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	63
Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-12: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Anwendung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel .....	70
Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	80
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	80
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	85
Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	88

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Häufige organspezifische Manifestationen der IgG4-RD .....	24
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet .....	41

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ACR	American College of Rheumatology
AIP	Autoimmune Pankreatitis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AQP4	Aquaporin-4
BCG	Bacillus Calmette Guérin
CBC	Großes Blutbild (complete blood count)
CD19	Cluster of differentiation 19
CD20	Cluster of differentiation 20
CM	Clinical Modification
CT	Computertomographie
CTL	Zytotoxische T-Lymphozyten (cytotoxic T lymphocytes)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (disease-modifying anti-rheumatic drug)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
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 Dossier 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.
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid (glucocorticoid)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
GM	German Modification
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HBcAb	Hepatitis-B-Core-Antikörper (hepatitis-B-core-antibody)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (hepatitis-B-surface-antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IAC	IgG4-assoziierte Cholangitis
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgG4-RD	IgG4-assoziierte Erkrankung (IgG4-related disease)
IgG4-SC	IgG4-sklerosierende Cholangitis
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
JCV	John-Cunningham-Virus
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
Mio.	Millionen
MRT	Magnetresonanztomographie
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders)
OLP	Open-Label-Phase (open-label period)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PET	Positronenemissionstomographie
PL	Packungsbeilage (package leaflet)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (randomised controlled period)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RI	Responder Index
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
US/USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

### **3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet, ist Inebilizumab (Uplizna<sup>®</sup>) indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Immunglobulin G4-assoziiertes Erkrankung (IgG4-related disease, IgG4-RD) (1).

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. Nach Auffassung von Amgen lässt sich auf Grundlage der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) gemäß

des 5. Kapitels § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Therapieregime identifizieren (2). Somit wird eine patientenindividuell angepasste Therapie als ZVT zugrunde gelegt (individualisierte Therapie), welche nicht näher spezifiziert werden kann.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Am 30.07.2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA, Beratungsanforderung 2024-B-127, statt (3). Darin definierte der G-BA für Erwachsene mit IgG4-RD, die für eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommen, folgende ZVT:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe, unter Berücksichtigung von

- Glukokortikoiden (als Erhaltungstherapie)
- Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht mehr infrage kommen)

Bei der Bestimmung der ZVT ging der G-BA davon aus, dass Inebilizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll und nicht im Rahmen einer Schubtherapie. Die Bestimmung der ZVT bezieht sich daher auf die immunsuppressive Langzeitbehandlung (3).

Amgen widerspricht der vom G-BA bestimmten ZVT, da sich für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Therapieregime identifizieren lässt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern*

*Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entsprechend den Kriterien zur Bestimmung der ZVT gemäß des 5. Kapitels § 6 der VerFO des G-BA existiert weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Therapieregime für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD (2). Somit wird eine patientenindividuell angepasste Therapie als ZVT zugrunde gelegt (individualisierte Therapie), welche nicht näher spezifiziert werden kann.

Durch die begrenzte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der bislang genutzten, jedoch nicht im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien und fehlenden, aktuellen sowie allgemeingültigen Leitlinienempfehlungen für dieses recht junge Erkrankungsbild, ist ein allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse noch nicht auszumachen.

**Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.**

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gab es neben Inebilizumab keine weiteren Wirkstoffe, die in Deutschland bzw. der Europäischen Union (EU) zur Behandlung der IgG4-RD eine Zulassung besaßen. Basierend auf dem Kriterium 1 des 5. Kapitels § 6 VerFO des G-BA können somit keine für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel als ZVT für Inebilizumab herangezogen werden (2).

**Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nicht medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt keine nicht medikamentöse Behandlung als ZVT in Betracht.

**Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.**

Es liegen keine Beschlüsse nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vor. In der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A sind darüber hinaus keine Arzneimittel mit Beschlüssen zum off-label Gebrauch zur Behandlung der IgG4-RD gelistet (4).

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

Die IgG4-RD ist eine erst seit Anfang der 2000er Jahre als eigenständige Entität beschriebene Autoimmunerkrankung (5-7). Zuvor wurden ihre heterogenen klinischen Manifestationen diversen anderen Krankheitsbildern zugeordnet und nicht als zusammenhängende Erkrankung erkannt (5-7). Ausgelöst durch autoimmun vermittelte entzündliche und fibrotische Raumforderungen, ist die IgG4-RD durch unvorhersehbare und wiederkehrende Schübe gekennzeichnet, welche zu multiplen, teils irreversiblen Organschäden und verminderter

Lebensqualität führen können (7, 8). Die Therapie der IgG4-RD orientiert sich u. a. am Ausmaß der Organbeteiligungen, dem Risiko eines Organversagens sowie am Grad der fibrotischen Veränderungen. Darüber hinaus sind patientenindividuelle Faktoren, insbesondere das zu erwartende Ansprechen auf die Behandlung sowie das Nebenwirkungsprofil, zu berücksichtigen. Einheitliche Therapieempfehlungen besteht derzeit nicht – die Behandlungsentscheidung erfolgt im Einzelfall und richtet sich nach den jeweiligen Therapiezielen.

Für die Behandlungsempfehlungen der IgG4-RD liegen bislang lediglich ein internationaler Konsens von Khosroshahi et al. (2015), systematische Übersichtsarbeiten sowie eine Reihe organspezifischer Leitlinien vor (9-16). Eine aktuelle sowie umfassende, unterschiedliche Organsysteme übergreifende Leitlinie zur Therapie dieser systemischen Multiorganerkrankung existiert derweil nicht. Aufgrund der vielfältigen Organmanifestationen der IgG4-RD werden demnach unterschiedliche fachspezifische Leitlinien herangezogen, deren Empfehlungen jedoch inhaltlich divergieren und potenziell widersprüchlich sind.

### ***Internationale Konsensempfehlung zur Versorgung und Behandlung der IgG4-RD***

Gemäß dem internationalen Konsens von Expertinnen und Experten aus Asien, Nordamerika und Europa aus dem Jahr 2015 wird die Induktionstherapie zur Behandlung von Krankheitschüben bei IgG4-RD in der Regel mit hochdosierten Glukokortikoiden durchgeführt, sofern keine Kontraindikationen vorliegen (9). Eine anschließende Erhaltungstherapie kann für bestimmte Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko von Vorteil sein. Hierzu zählen insbesondere Personen mit einer Multiorganerkrankung, signifikant erhöhten IgG4-Konzentrationen im Serum, einer Beteiligung der proximalen Gallengänge oder einer Krankheitsanamnese mit Rezidiven sowie Patientinnen und Patienten mit organbedrohenden IgG4-RD-Manifestationen. Eine konkrete Ausgestaltung der Erhaltungstherapie in Abhängigkeit von Risikofaktoren wird im Rahmen des Konsensdokuments nicht spezifiziert (9).

Im Konsensdokument wird angemerkt, dass eine Glukokortikoid-Monotherapie als Erhaltungstherapie häufig eine unzureichende Wirksamkeit zeigt und die kontinuierliche Behandlung mit Glukokortikoiden, selbst bei niedriger Dosierung, mit behandlungsbedingter Morbidität verbunden ist (9). Angesichts der Glukokortikoid-Toxizität bei langfristiger Behandlung, wird im Rahmen der Induktionstherapie angestrebt, die Glukokortikoide innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach Therapiebeginn zu reduzieren und möglichst vollständig abzusetzen. Allerdings ist das Absetzen von Glukokortikoiden mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden (Limitationen von Glukokortikoiden im Abschnitt 3.1.2) (9). Um Glukokortikoide in der Erhaltungstherapie einzusparen, können sowohl Rituximab – ein gegen Cluster of differentiation 20 (CD20)-gerichteter Antikörper – als auch konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) wie Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin), Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder weitere Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Ciclosporin A) in Betracht gezogen werden. Die Behandlung mit diesen Substanzen erfolgt innerhalb der EU off-label und basiert auf begrenzter Evidenz. Klare Empfehlungen hinsichtlich Dosierung, Therapiedauer und Kombinationstherapien fehlen bislang. Im Falle eines Krankheitsrezidivs nach

erfolgreicher Remissionsinduktion empfiehlt der Konsens eine erneute Gabe von Glukokortikoiden (9). Ergänzend kann im Rahmen der Erhaltungstherapie der Einsatz eines steroidsparenden DMARD oder Rituximab in Erwägung gezogen werden, um sowohl das Risiko weiterer Rezidive als auch die kumulative Glukokortikoid-Exposition und deren Toxizität zu minimieren (9).

Gemäß den systematischen Übersichtsarbeiten von Lanzillotta et al. (2020) und Perugino et al. (2020) erfolgt die Remissionsinduktion der IgG4-RD präferiert mit hochdosiertem Prednison, welches schrittweise ausgeschlichen wird (7, 8). Dies geschieht aufgrund der bekannten Toxizitätsrisiken einer langfristigen Glukokortikoid-Therapie trotz der dokumentierten Problematik eines häufigen Behandlungsversagens. Alternativ wird zur Remissionsinduktion auch Rituximab eingesetzt. Zur Aufrechterhaltung der Remission kommen laut diesen Reviews niedrigdosierte Glukokortikoide, verschiedene DMARD (Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Leflunomid, Mycophenolat-Mofetil oder Methotrexat) oder Rituximab zum Einsatz (7, 8).

Der internationale Konsens von 2015 stellt, neben den systematischen Übersichtsarbeiten, somit die einzigen verfügbaren Behandlungsempfehlungen für IgG4-RD als eigenständige Erkrankung dar. Zudem orientieren sich Ärztinnen und Ärzte je nach Fachrichtung aufgrund der diversen Symptomatik an den nachfolgenden organspezifischen Leitlinien.

### ***Organspezifische Leitlinien***

Die Vereinigte Europäische Gastroenterologie und die Schwedische Gesellschaft für Gastroenterologie (2020) empfehlen zur Behandlung IgG4-assoziiierter Verdauungskrankheiten eine hochdosierte Glukokortikoid-Therapie mit anschließendem schrittweisem Ausschleichen (10). Für eine Glukokortikoid-Erhaltungstherapie besteht jedoch nur begrenzte Evidenz. Immunsuppressiva (DMARD) sollen bei Rezidiven oder hohem Rezidivrisiko – insbesondere bei Multiorganbeteiligung – ergänzt werden. Bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit von Glukokortikoiden sowie ausbleibender Wirkung von DMARD, kann Rituximab eingesetzt werden. Dies weicht vom internationalen Konsens ab, der Rituximab gegenüber DMARD bevorzugt (9, 10).

Die deutsche S3-Leitlinie „Pankreatitis“ (2022) und der „Internationale Konsens zur Behandlung der autoimmunen Pankreatitis“ (2017) empfehlen für symptomatische autoimmune Pankreatitis (AIP) eine Glukokortikoid-Therapie (12, 16). Aufgrund hoher Rezidivraten soll bei AIP Typ 1 zusätzlich eine niedrigdosierte Erhaltungstherapie erfolgen (12). Nach internationalem Konsens kann bei einigen Patientinnen und Patienten mit AIP Typ 1 eine Erhaltungstherapie mit niedrigdosierten Glukokortikoiden oder Steroid-sparenden Wirkstoffen sinnvoll sein (16). Bei Therapieversagen oder Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Glukokortikoiden wird ein CD20-Antikörper empfohlen (12, 16). Auch in den Behandlungsempfehlungen für die AIP von Lanzillotta et al. (2025) werden hochdosierte Glukokortikoide als Erstlinientherapie zur Remissionsinduktion empfohlen, welche innerhalb von 3 bis 6 Monaten ausgeschlichen werden (13). Falls Risikofaktoren wie eine Beteiligung des proximalen Gallengangs, eine Beteiligung mehrerer Organe und ein sehr hoher

IgG4-Serumspiegel vorliegen oder eine Unverträglichkeit gegenüber Glukokortikoiden besteht, soll die Zugabe von DMARD, eine Rituximab-Monotherapie oder eine Langzeitbehandlung mit niedrigdosierten Glukokortikoiden in Betracht gezogen werden. Bei wiederholten Krankheitsrezidiven wird der Einsatz von Rituximab empfohlen (13).

Sowohl die S2k-Leitlinie „Autoimmune Lebererkrankungen“ (2017) als auch die S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen – autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ (2025) empfehlen bei IgG4-assoziiierter Cholangitis (IAC) eine Glukokortikoid-Therapie mit Prednison oder Prednisolon, sofern keine Kontraindikationen bestehen (14, 15). Bei gesicherter Diagnose und keinem Ansprechen auf Glukokortikoide kann eine Reduktion der Glukokortikoid-Dosis über 3 bis 6 Monate bei gleichzeitiger Einleitung einer steroid-sparenden DMARD-Therapie versucht werden. Sollte es zu keinem Ansprechen kommen, kann eine Therapie mit einem CD20-Antikörper erwogen werden (14, 15).

Die britische Leitlinie zur „Diagnose und Behandlung der primär sklerosierenden Cholangitis“ (2019) rät ebenfalls zu Erstbehandlung eines Schubs der aktiven IgG4-sklerosierenden Cholangitis (IgG4-SC) mit Glukokortikoiden. Ferner kommen alle Erkrankten mit IgG4-SC, einschließlich derjenigen mit Multiorganbeteiligung, für eine fortgesetzte immunsuppressive Therapie in Betracht (11). Für diese längerfristige immunsuppressive Therapie werden in der Leitlinie jedoch keine spezifischen Arzneimittel empfohlen (11). Gemäß der japanischen „Klinischen Behandlungsleitlinie für IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis“ (2019) wird zur Schubbehandlung hochdosiertes Prednisolon für 2 bis 4 Wochen empfohlen (17). Nach Erreichen der Remission sollte die Prednisolon-Dosis alle 1 bis 2 Wochen schrittweise reduziert werden. Dieses Ausschleichen wird über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten durchgeführt, bis die Dosis der Erhaltungstherapie erreicht ist. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5 mg Prednisolon pro Tag. Diese Erhaltungstherapie soll im Gegensatz zu anderen Empfehlungen trotz des hohen Risikos von Glukokortikoid-bedingten Nebenwirkungen für mindestens 3 Jahre fortgeführt werden (17).

Insgesamt zeigen die Leitlinien übereinstimmend, dass hochdosierte Glukokortikoide mit schrittweisem Ausschleichen die Standardbehandlung zur Induktionstherapie bei einem Krankheitsschub darstellen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet, die Erhaltungstherapie der IgG4-RD, existieren jedoch keine allgemeingültigen Behandlungsempfehlungen. Vielmehr zeigt sich, dass die bestehenden Ansätze zur Remissionserhaltung teils uneinheitlich sind und in Teilen widersprüchliche Aussagen enthalten. Die Leitlinien betonen, dass die derzeitigen Strategien zur Remissionserhaltung bei IgG4-RD auf einer schwachen wissenschaftlichen Evidenz basieren. Die Behandlung beruht demnach überwiegend auf der allgemeinen Erfahrung im Umgang mit den Arzneimitteln in dem jeweiligen Fachgebiet als auf Studienergebnissen und unterscheidet sich zudem lokal, je nach Verfügbarkeit der Arzneimittel. Zusätzlich sind grundlegende Limitationen der Therapien vorhanden.

### ***Limitationen von Glukokortikoiden***

Glukokortikoide sind nicht spezifisch für die Behandlung der IgG4-RD zugelassen (18, 19), stellen jedoch das bevorzugte Mittel zur Induktionstherapie eines akuten Krankheitsschubs dar

und werden dafür meist hochdosiert eingesetzt (9, 20). Aufgrund von schweren Nebenwirkungen können Glukokortikoide nicht kontinuierlich gegeben werden, was dem Grundgedanken einer Langzeittherapie widerspricht. Der Einsatz von Glukokortikoiden ist im Rahmen der Behandlung der IgG4-RD mit erheblichen Herausforderungen verbunden, insbesondere vor dem Hintergrund bestehender Begleiterkrankungen und der bekannten Nebenwirkungen dieser Substanzklasse. Zu den häufig berichteten Nebenwirkungen zählen u. a. das Cushing-Syndrom, eine hohe Infektanfälligkeit, psychische Störungen sowie starke Gewichtszunahme, ein erhöhtes Thromboserisiko sowie Hyperglykämie (21-24). Darüber hinaus treten bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD häufig Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Osteoporose oder Hypertonie auf – Erkrankungen, die durch die Einnahme von Glukokortikoiden zusätzlich begünstigt oder verstärkt werden können (25). Angesichts dieser Risiken enthalten die Fachinformationen zu Prednison und Prednisolon spezifische Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (18, 19, 25). Selbst in niedriger Dosierung ist eine langfristige Glukokortikoid-Gabe mit erheblichen Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen verbunden und sollte daher sorgfältig abgewogen werden (18, 19, 25, 26).

Bei älteren Patientinnen und Patienten ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Glukokortikoid-Therapie besonders abzuwägen, da u. a. ein erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen besteht (18, 19) und bei Diabetes mellitus ein erhöhter Bedarf an Insulin und oralen Antidiabetika entsteht (18, 19). Da die meisten Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD bei Diagnosestellung 50 bis 80 Jahre alt sind (27-29), treten altersassoziierte Begleiterkrankungen wie Osteoporose häufig auf und erhöhen das Risiko therapieassoziierter Komplikationen (27-29). Daher sollte der Einsatz von Glukokortikoiden in dieser Patientengruppe auf ein Minimum reduziert und – wenn klinisch vertretbar – vollständig beendet werden.

Der internationale Konsens zur Therapie der IgG4-RD empfiehlt, Glukokortikoide 3 bis 6 Monate nach Beginn der Induktionstherapie abzusetzen (9). Zwar wirken Glukokortikoide hochdosiert effektiv bei akuten Schüben, verhindern jedoch als niedrigdosierte Erhaltungstherapie Rezidive nur unzureichend. So erleiden ca. 30 % der Patientinnen und Patienten mit Beteiligung der Leber und Gallengänge während des Ausschleichens oder nach Absetzen der Glukokortikoide ein Rezidiv (10). Bei einer Glukokortikoid-Monotherapie kommt es zudem bei rund 39 % der Patientinnen und Patienten innerhalb eines Jahres zu einem erneuten Schub, und nur ein Viertel erreicht eine komplette Remission. Dies zeigt, dass eine Glukokortikoid-Monotherapie keine nachhaltige Krankheitskontrolle bei IgG4-RD ermöglicht (30).

Zusammenfassend sind Glukokortikoide aufgrund ihrer begrenzten Wirksamkeit als Erhaltungstherapie sowie der limitierten Anwendungsdauer infolge schwerwiegender Nebenwirkungen und der potenziellen Verschlechterung bestehender Komorbiditäten keine geeignete Therapie zur Remissionserhaltung. Zudem besitzen sie keine Zulassung und nur begrenzte Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Somit stellen Glukokortikoide für IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten keine zweckmäßige Option zur langfristigen Erhaltungstherapie dar.

### ***Limitationen des CD20-Antikörpers Rituximab***

Therapieversuche mit Rituximab (off-label) beruhen ebenfalls auf limitierter Evidenz aus einarmigen Studien oder retrospektiven Kohortenstudien mit variablen Dosierungen, heterogenen Behandlungsschemata und kleinen Fallzahlen, was eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert (20). Angaben zur Wirksamkeit von Rituximab sind daher mit großen Unsicherheiten behaftet. Laut Literaturangaben, führt eine 2-malige Rituximab-Gabe in 47 % der Fälle binnen 6 Monaten zu einer kompletten Remission (als Monotherapie oder bei gleichzeitigem Ausschleichen der Glukokortikoide). Dennoch erleiden etwa 23 % der Erkrankten innerhalb eines Jahres einen erneuten Krankheitsschub (31); bei einer medianen Beobachtungszeit von 2 Jahren sind es 70 % (32). Wiederholte Rituximab-Gaben können das rezidivfreie Intervall verlängern, jedoch sind optimale Therapiefrequenz und Langzeitsicherheit unklar (33). Somit trägt Rituximab nur eingeschränkt zur Vermeidung von Rezidiven bei (9). Zudem besteht ein Risiko für Immunogenität mit Wirkverlust und teils schweren infusionsbedingten Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich akuter bzw. anaphylaktischer Reaktionen, Tumorlysesyndrom oder dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (34-36). Weitere potenzielle Nebenwirkungen umfassen u. a. Myokardinfarkt und andere schwere Herz-erkrankungen.

### ***Limitationen von DMARD***

Der Einsatz von klassischen Immunsuppressiva bei der IgG4-RD erfolgt off-label und auf einer vorwiegend nicht belastbaren Evidenz. Für konventionelle synthetische DMARD, wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder weitere Immunsuppressiva wie Calcineurin-Inhibitoren, liegen nur wenige Daten vor, deren Aussagekraft durch geringe Fallzahlen und heterogene Patientenkollektive eingeschränkt ist (37). Ihr potenzieller Nutzen muss zudem angesichts relevanter Nebenwirkungen (gastrointestinale Beschwerden, Knochenmarksuppression, erhöhte Infektanfälligkeit und Hepatotoxizität) bewertet werden (38-41). Laut der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) sind diese Immunsuppressiva aufgrund ihres breiten Toxizitätsprofils und hoher Rezidivraten als Monotherapie ungeeignet – diese soll daher generell vermieden und DMARD mit Glukokortikoiden kombiniert werden (26). Entsprechend sind DMARD nur für einen Teil der Betroffenen zur Reduktion der Glukokortikoid-Gabe geeignet (26). Dies ist jedoch nicht mit dem Therapieziel vereinbar, Glukokortikoide innerhalb von 3 bis 6 Monate nach Beginn der Induktionstherapie abzusetzen (9). Der Einsatz von DMARD bei IgG4-RD ist eine individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs und dem Nebenwirkungsprofil. Etablierte Empfehlungen zu Auswahl, Dosierung, Behandlungsintervallen oder Therapiedauer zur Remissionserhaltung existieren nicht.

### **Fazit zur ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet**

Entsprechend den Kriterien zur Bestimmung der ZVT gemäß des 5. Kapitels § 6 der VerO des G-BA existiert weder ein von den Leitlinien einheitlich vorgegebenes noch medizinisch zweckmäßiges Therapieregime für die Erhaltungsstherapie der IgG4-RD (2). Somit wird eine patientenindividuell angepasste Therapie als ZVT zugrunde gelegt (individualisierte Therapie), welche nicht näher spezifiziert werden kann. Dies lässt sich basierend auf den 4 Kriterien

ableiten, indem im vorliegenden Anwendungsgebiet außer Inebilizumab kein weiteres Arzneimittel zugelassen ist (Kriterium 1), keine nicht medikamentöse Behandlung in Betracht kommt (Kriterium 2) und bisher keine Beschlüsse zu Nutzenbewertungen im Anwendungsgebiet vonseiten des G-BA vorliegen sowie keine Arzneimittel zur Behandlung der IgG4-RD in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A als off-label Gebrauch gelistet sind (Kriterium 3). Aus dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist zudem keine zweckmäßige Therapie ableitbar (Kriterium 4).

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift (3) und der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT nach § 35a SGB V (26) des G-BA-Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer: 2024-B-127), Leitliniendokumenten, Reviews und Fachliteratur und den Fachinformationen von Inebilizumab (1), Rituximab (34), Prednison (19) und Prednisolon (18).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna<sup>®</sup> (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO\\_2025-07-17\\_iK\\_2025-11-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf) [Abgerufen am: 18.11.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-127 – Inebilizumab zur Behandlung der Immunglobulin-G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD). Stand: 26.09.2024.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Stand: 29.08.2025.

- URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1032/AM-RL-VI-Off-label-2025-08-29.pdf> [Abgerufen am: 12.12.2025]
5. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. 2001. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 344(10): 732-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>
  6. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. 2003. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 38(10): 982-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>
  7. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E 2020. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ.* 369: m1067. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1067>
  8. Perugino CA, Stone JH 2020. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol.* 16(12): 702-14. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0500-7>
  9. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. 2015. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7): 1688-99. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39132>
  10. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. 2020. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 8(6): 637-66. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640620934911>
  11. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. 2019. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 68(8): 1356-78. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>
  12. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2021. S3-Leitlinie Pankreatitis. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0031\\_S3\\_Pankreatitis\\_2022-04\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0031_S3_Pankreatitis_2022-04_01.pdf) [Abgerufen am: 20.02.2025]
  13. Lanzillotta M, Vujasinovic M, Lohr JM, et al. 2025. Update on Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *United European Gastroenterol J.* 13(1): 107-15. <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12738>
  14. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2017. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. URL: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2017/07/s2k-Autoimmune-Lebererkrankungen\\_201711.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2017/07/s2k-Autoimmune-Lebererkrankungen_201711.pdf) [Abgerufen am: 20.02.2025]
  15. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2025. Update der S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – Living guideline. Version 3.0. Stand: Oktober 2025. URL: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2025/12/Leitlinie\\_LL-AILE-Update\\_20.10.25.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2025/12/Leitlinie_LL-AILE-Update_20.10.25.pdf) [Abgerufen am: Oktober 2025]
  16. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. 2017. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 17(1): 1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.003>

17. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. 2019. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 26(1): 9-42. <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.596>
18. acis Arzneimittel GmbH 2025. Fachinformation Prednisolon acis. Stand: Oktober 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013291/prednisolon-acis> [Abgerufen am: 30.01.2026]
19. acis Arzneimittel GmbH 2025. Fachinformation Prednison acis. Stand: Dezember 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013292/prednison-acis> [Abgerufen am: 30.01.2026]
20. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, et al. 2024. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatol Adv Pract.* 8(2): rkae020. <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkae020>
21. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. 2016. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf.* 15(4): 457-65. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>
22. Koning A, van der Meulen M, Schaap D, et al. 2024. Neuropsychiatric Adverse Effects of Synthetic Glucocorticoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 109(6): e1442-e51. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgad701>
23. Li JX, Cummins CL 2022. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol.* 18(9): 540-57. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-022-00683-6>
24. Cho JH, Suh S 2024. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia: A Neglected Problem. *Endocrinol Metab (Seoul).* 39(2): 222-38. <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2024.1951>
25. Faz-Munoz D, Martin-Nares E, Hernandez-Delgado A, et al. 2023. Comorbidities and causes of hospitalizations in a cohort of IgG4-related disease patients from a single center. *Int J Rheum Dis.* 26(11): 2351-4. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.14802>
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) – Abteilung Fachberatung Medizin 2024. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-127 – Inebilizumab zur Behandlung der Immunglobulin-G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD). Stand: 06.08.2024 und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2024-B-127 (Inebilizumab). Stand: 12.06.2024.
27. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, et al. 2012. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012: 358371. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/358371>
28. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. 2015. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 94(15): e680. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000680>
29. Rare Disease Advisor 2024. IgG4-Related Disease (IgG4-RD) – Epidemiology. Stand: 01.08.2025. [online] URL: <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/immunoglobulin-g4-related-disease-epidemiology/> [Abgerufen am: 19.09.2024]
30. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. 2017. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep.* 7(1): 6195. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06520-5>
31. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. 2015. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 74(6): 1171-7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206605>

32. Lanzillotta M, Ramirez GA, Milani R, et al. 2025. B cell depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 64(4): 2290-4. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keae248>
33. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. 2017. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 12(9): e0183844. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183844>
34. Roche Registration GmbH 2025. Fachinformation MabThera® i.v. Stand: Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/002730/mabthera-r-i-v> [Abgerufen am: 07.01.2026]
35. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, et al. 2019. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol*. 19(1): 5-20. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2018-001899>
36. Sachs B, Merk HF 2018. [Acute hypersensitivity reactions associated with monoclonal antibodies for targeted therapy]. *Hautarzt*. 69(4): 268-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-018-4142-5>
37. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. 2013. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 62(11): 1607-15. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302886>
38. Hexal AG 2025. Fachinformation Crilomus® Hartkapseln. Stand: Mai 2025. URL: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Crilomus-5-mg-Hartkapseln\\_864461/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Crilomus-5-mg-Hartkapseln_864461/fachinformation) [Abgerufen am: 07.01.2026]
39. Hexal AG 2023. Fachinformation Cicloral HEXAL® (Ciclosporin) Kapseln. Stand: November 2023. URL: [https://hexal-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim\\_assets/doc\\_de-de\\_24110518803.pdf](https://hexal-de.cms.sandoz.com/sites/default/files/pim_assets/doc_de-de_24110518803.pdf) [Abgerufen am: 07.01.2026]
40. PFIZER PHARMA GmbH 2024. Fachinformation Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten. Stand: September 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/004477/lantarel-r-2-5-mg-7-5-mg-10-mg-tabletten> [Abgerufen am: 07.01.2026]
41. STADAPHARM GmbH 2025. Fachinformation Azathioprin STADA® 75 mg/- 100 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025. URL: [https://www.stada.de/media/pocddtd4/azathioprin-stada-75-mg-100-mg-filmtabletten\\_202509\\_vero-ff20251104.pdf](https://www.stada.de/media/pocddtd4/azathioprin-stada-75-mg-100-mg-filmtabletten_202509_vero-ff20251104.pdf) [Abgerufen am: 07.01.2026]

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

*Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die IgG4-RD ist eine seltene, systemisch verlaufende Autoimmunerkrankung mit entzündlicher und fibrotischer Pathophysiologie, deren Ursachen bislang nicht abschließend geklärt sind (1, 2). Die Erkrankung geht mit tumorartigen, durch das eigene Immunsystem ausgelösten, fibrotischen Raumforderungen einher. An IgG4-RD Erkrankte leiden an unregelmäßig auftretenden, rezidivierenden Krankheitsschüben, die im Verlauf zu größtenteils irreversiblen Organschäden und einer spürbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können (1, 2). Aufgrund der Raumforderungen wird die IgG4-RD häufig initial als maligne Erkrankung fehlgedeutet, sodass in vielen Fällen zunächst die Verdachtsdiagnose Krebs gestellt wird (3). Das Krankheitsbild ist sehr heterogen, da es je nach betroffenem Organ bzw. betroffenen Organen zu spezifischen Symptomen kommt (1, 2). Die IgG4-RD ist eine erst seit Anfang der 2000er Jahre als eigenständige Entität beschriebene Autoimmunerkrankung (4, 5).

Die Epidemiologie der IgG4-RD ist aufgrund fehlender Daten bislang nur unzureichend beschrieben. IgG4-RD tritt weltweit auf und betrifft Menschen aller Ethnien und Altersgruppen. Bisher wurde die jährliche Inzidenzrate der IgG4-RD auf etwa 0,3 bis 1,4 pro 100.000 Personen und die Prävalenzrate auf 5,3 bis 6,3 pro 100.000 Personen geschätzt. Damit zählt die IgG4-RD zu den seltenen Erkrankungen (6, 7).

#### Ätiologie und Pathogenese

Es wird angenommen, dass der IgG4-RD ätiologisch eine fehlgeleitete Immunantwort zugrunde liegt, die zu einer Aktivierung verschiedener Komponenten des Immunsystems führt (1, 2, 8). Auf molekularer Ebene ist die Erkrankung charakterisiert durch eine Infiltration der Organgewebe mit IgG4-positiven Plasmazellen sowie zumeist erhöhtem IgG4-Serumspiegel. Der zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt und mit Ausnahme einzelner Fälle, die eine cholangitische Manifestation aufweisen, konnten bislang keine definierten Autoantigene charakterisiert werden (9). Risikofaktoren, die das Entstehen einer IgG4-RD begünstigen, sind nicht eindeutig etabliert.

Die IgG4-RD beginnt mit einer Entzündungsreaktion, die sich im weiteren Verlauf zu einer Fibrosierung des betroffenen Gewebes entwickelt (1). Zu Beginn kommt es zur Anreicherung aktivierter B- und T-Lymphozyten in den Krankheitsherden, welche zahlreiche proinflammatorische und profibrotische Mediatoren (Zytokine und Wachstumsfaktoren) freisetzen. T-Helferzellen fördern die Differenzierung naiver B-Zellen zu IgG4-sezernierenden Plasmablasten. Diese wandern in das entzündete Gewebe ein, wo sie sowohl Antikörper produzieren als auch die Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten (cytotoxic T lymphocytes, CTL) unterstützen und so die Entzündungsreaktion aufrechterhalten. Durch ihre Aktivität regen die Plasmablasten Fibroblasten an und fördern die Ablagerung von Bestandteilen der extrazellulären Matrix. Gleichzeitig setzen CTL weitere Mediatoren frei, die die Gewebeschädigung fortführen. Zusätzlich können IgG4- und möglicherweise auch IgG1-Antikörper Immunkomplexe bilden, die über die Aktivierung des Komplementsystems strukturelle Schäden verursachen. Mit der fortschreitenden Progression der Erkrankung entwickelt sich eine deutliche Fibrose, welche durch die verstärkte Bildung und Ablagerung von bindegewebigen Fasern durch aktivierte Fibroblasten gekennzeichnet ist. Gewebeveränderungen und Vernarbungen sind die Folge – es entstehen Raumforderungen und Organschäden. Die genaue Rolle der IgG4-Antikörper ist dabei noch unklar, jedoch könnten sie zusammen mit CTL an der Entstehung der Gewebeschäden beteiligt sein (1).

### **Krankheitsverlauf und Symptome**

Die IgG4-RD verläuft typischerweise chronisch-progredient in rezidivierenden Krankheitschüben. Innerhalb eines Schubs kann es sowohl zu Entzündungen als auch durch Gewebefibrose bedingten Raumforderungen in nahezu jedem Organsystem kommen, die im Laufe der Zeit zu irreversiblen Organschäden oder Organversagen führen (1, 2, 6, 10-12). Wird ein Krankheitsschub frühzeitig erkannt und behandelt, können sich die Raumforderungen zurückbilden – dies weist auf ein kurzes therapeutisches Zeitfenster hin (1). Neue Krankheitsschübe der IgG4-RD können bereits betroffene Organe oder weitere Organe betreffen. Dies führt zu einem äußerst heterogenen Krankheitsbild und unterschiedlichen Behandlungsansätzen durch die jeweiligen Facharzttrichtungen (1, 2, 13-23).

Zu Beginn präsentiert sich die IgG4-RD in der Regel als indolenter Prozess, der sich oft über Monate oder Jahre hinweg mit unspezifischen Symptomen entwickelt, die mit den betroffenen Organen zusammenhängen (10, 24). Die IgG4-RD tritt meist als Multiorganerkrankung auf. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind im Mittel bereits 3 Organe betroffen (25, 26). Bei einem erheblichen Teil der Patientinnen und Patienten kommt es zu einer Verschlechterung der Symptome, einer radiologischen Progression oder einer neuen Organbeteiligung, die zu einer ausgedehnten Fibrose fortschreiten kann (10, 14, 23, 27). 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 (15, 23, 28). Eine regelmäßige Überwachung der Erkrankung ist erforderlich und viele Patientinnen und Patienten leiden unter wiederkehrenden Rezidiven, was die Notwendigkeit einer effektiven und sicheren Therapie zur Vorbeugung von Symptomen sowie Organfunktionsstörungen unterstreicht (1, 2, 14-23).

### **Systemische Manifestationen**

Die IgG4-RD ist eine immunvermittelte Erkrankung, die sowohl lokale als auch systemische Symptome aufweist (3, 29, 30). Durch die Multiorganbeteiligung kommt es zu unterschiedlichen Symptomen, welche nicht immer spezifisch den einzelnen Organen zugeteilt werden können. Einige allgemeine Beschwerden wie unbeabsichtigter Gewichtsverlust oder nächtliches Wasserlassen treten jedoch häufig im Zusammenhang mit bestimmten Organmanifestationen (z. B. Pankreas- bzw. Nierenbeteiligung) auf (3, 29-31). Weitere häufige allgemeine Beschwerden, die Patientinnen und Patienten als besonders belastend wahrnehmen, sind Fatigue, allgemeines Unwohlsein und Schmerzen (31). Diese Symptome können je nach Ausmaß und Art der Organbeteiligung zusammen mit oder unabhängig von organspezifischen Manifestationen auftreten (Abbildung 3-1) (3, 29, 30).

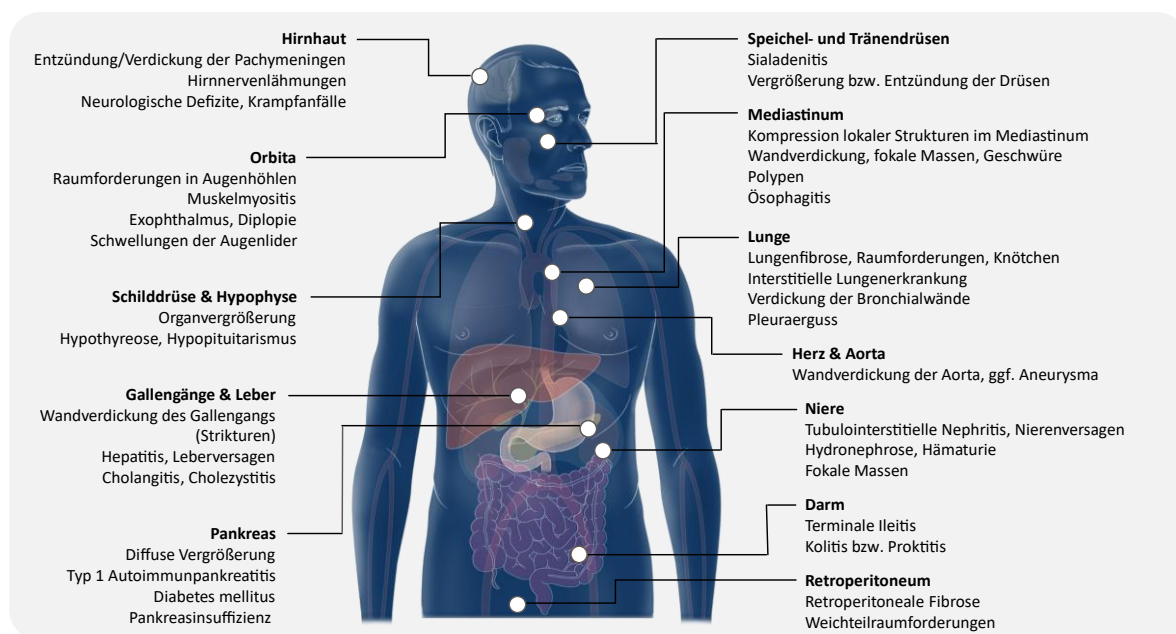


Abbildung 3-1: Häufige organspezifische Manifestationen der IgG4-RD

Quellen: Eigene Darstellung in Anlehnung an (2, 32-35)

### **Organspezifische Manifestationen**

Aufgrund ihrer klinischen Heterogenität konnte die IgG4-RD erst seit Anfang der 2000er Jahre als eigenständige systemische Erkrankung definiert werden. Ihre organspezifischen Manifestationen wurden zuvor als einzelne Erkrankungsbilder unter verschiedenen Bezeichnungen beschrieben. Grundlage für diese Neubewertung war die Erkenntnis eines gemeinsamen pathophysiologischen Ursprungs, gestützt durch konsistente histopathologische Merkmale – insbesondere die charakteristischen entzündlichen und fibrotischen Raumforderungen (1, 8, 25, 36-39). Die Organmanifestationen (Abbildung 3-1) der IgG4-RD wurden anhand von 4 Phänotypen beschrieben, dazu zählen der pankreato-hepatobiliäre Phänotyp, der retroperitoneale Fibrose- und/oder Aortitis-Phänotyp, das klassische Mikulicz-Syndrom mit systemischer Beteiligung sowie der auf Kopf-und-Hals-begrenzte Phänotyp (1, 8, 25, 36-39). Diese Einteilung dient der klinischen Orientierung, ist jedoch nicht trennscharf – Überschneidungen sind häufig. Die Phänotypen stellen daher keine streng abgrenzbaren Gruppen dar, sondern

spiegeln unterschiedliche Ausdrucksformen einer systemischen Erkrankung mit variabler Organbeteiligung wider (1, 8, 25, 36-39).

#### *Pankreato-hepatobiliärer Phänotyp*

Unter den pankreato-hepatobiliären Phänotyp fallen mit einem Anteil von etwa 31 % die meisten IgG4-RD-Erkrankten. Gekennzeichnet ist dieser Phänotyp durch erhöhte IgG4- und leicht erhöhte Immunglobulin E (IgE)-Serumspiegel (1, 8, 25). Vorwiegend betroffen sind das Pankreas, der Gallentrakt und die Leber, weshalb unter diesem Phänotyp die organspezifischen Entitäten AIP Typ 1, IgG4-assoziierte Cholangitis und IgG4-assoziierte Hepatitis zusammengefasst werden können. Bei Beteiligung des Pankreas leiden die Patientinnen und Patienten oft an Diabetes mellitus und Malabsorption aufgrund einer exokrinen Insuffizienz (1, 8, 25). Dadurch fühlen sich Betroffene dauerhaft erschöpft und müssen ihre Ernährung umstellen, da der Körper Nährstoffe nicht mehr richtig aufnehmen kann. Die Folgen, wie schleichender Gewichtsverlust, milde abdominale Schmerzen oder Veränderungen des Stuhlgangs, werden als belastend empfunden und können im Alltag zu Unsicherheit und sozialem Rückzug führen (40-42).

Im Falle einer Leberbeteiligung treten Beschwerden auf, die sowohl körperlich als auch psychisch fordernd sind, sodass alltägliche Aktivitäten nur eingeschränkt möglich sind. Eine IAC kann unbehandelt zu Zirrhose und Leberversagen führen – es treten im Verlauf Ikterus, Juckreiz, Gewichtsabnahme, Bauchschmerzen und Fibrosierung der Gallengänge auf (1, 25, 43-46). Anhaltende Leberfunktionsstörungen beeinträchtigen das Wohlbefinden erheblich (1, 25). Häufig tritt eine IgG4-RD der Leber und Gallengänge in Verbindung mit einer Beteiligung der Bauchspeicheldrüse auf (47). Bei einem Teil der IgG4-RD-Erkrankten mit Leberbeteiligung ist auch die Niere betroffen (48). Die Beteiligung der Niere wird jedoch primär dem klassischen Mikulicz-Syndrom mit systemischer Beteiligung zugeordnet.

#### *Retroperitonealer Fibrose- und/oder Aortitis-Phänotyp*

Etwa 24 % der IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten können dem retroperitonealen Fibrose- und/oder Aortitis-Phänotyp zugeordnet werden (1, 8, 25). Dieser Krankheitsphänotyp hat normale bis leicht erhöhte IgG4- und C-reaktives Protein-Serumspiegel. Je nach Organbeteiligung kann die IgG4-RD zu einer Pericarditis constrictiva, einer ischämischen Herzkrankheit oder zu entzündlichen thorakalen bzw. abdominalen Aortenaneurysmen, im Falle einer IgG4-assoziierten Aortitis, führen (1, 8, 25). Generell besitzen Patientinnen und Patienten mit dem retroperitonealen Fibrose- und/oder Aortitis-Phänotyp die stärkste Fibroseneigung (8).

Eine Perikarditis entwickelt sich häufig schleichend und wird von Patientinnen und Patienten zunächst als diffuse Brustenge, zunehmende Belastungsintoleranz oder Dyspnoe wahrgenommen. Dadurch können alltägliche Aktivitäten wie Treppensteigen oder Spaziergänge nicht mehr ohne Pausen bewältigt werden (49-51). Zu den häufigsten Symptomen der IgG4-RD-bedingte Aortitis zählen über längere Zeit anhaltende Schmerzen. Vergrößerungen der Unterkieferspeicheldrüse und Schwellungen der Lymphknoten können zusätzlich zu sichtbaren Veränderungen führen, die als stigmatisierend empfunden werden können (52). Seltener werden u. a. Brustschmerzen, Dyspnoe und Claudicatio (Schmerzen oder Krämpfe in den Beinen

aufgrund von Durchblutungsstörungen) berichtet (52, 53). Zudem kommt es oft zu Nierenatrophie bedingt durch Hydronephrose und dem chronischen Abdominalsyndrom. Die eingeschränkte Nierenfunktion kann sich wiederum in Fatigue äußern. Ferner kann das Mediastinum und infolge der auftretenden Kompressionen lokaler Organstrukturen auch die Lunge betroffen sein und zu Atembeschwerden führen (1, 8, 25).

#### *Klassisches Mikulicz-Syndrom mit systemischer Beteiligung*

Etwa 22 % der Erkrankten haben ein klassisches Mikulicz-Syndrom mit systemischer Beteiligung, welches durch eine Schwellung der Speichel- und Tränendrüsen sowie erhöhten IgG4-Konzentrationen im Serum und Infiltraten von IgG4-positiven Plasmazellen charakterisiert ist (1, 8, 25). Die Erkrankten leiden unter dem Sicca-Syndrom, welches durch Trockenheit der Schleimhäute, insbesondere der Augen und des Mundes, gekennzeichnet ist (54, 55). Ist die Mundschleimhaut betroffen, leiden die Erkrankten u. a. an Schwierigkeiten beim Kauen und Schlucken, Geschmacksstörungen, wiederkehrender Karies und Mundsoor. Ein Sicca-Syndrom, welches die Augenschleimhaut betrifft, verursacht typischerweise Brennen oder Stechen, ein Fremdkörpergefühl, Rötung, verschwommenes Sehen und Lichtempfindlichkeit (54, 55).

Bei Beteiligung des Pankreas leiden die Patientinnen und Patienten oft an Diabetes mellitus und Malabsorption aufgrund einer exokrinen Insuffizienz und den dadurch bereits unter dem pankreato-hepatobiliären Phänotyp beschriebenen Auswirkungen (1, 8, 25). Eine pulmonale Beteiligung der IgG4-RD kann zur Ausbildung einer pulmonalen Fibrose oder interstitiellen Lungenerkrankung führen, während ein Befall der Pleura mit Pleuraerguss und Pleuraverdickung einhergehen kann (1, 8, 25). Die Erkrankten leiden auch hier vor allem unter Dyspnoe, Brustschmerzen, reduzierter körperlicher Belastungsfähigkeit und Fatigue und sind dadurch in ihrer sozialen Teilhabe sowie in ihrem Berufsleben deutlich eingeschränkt (56-61). Erkrankte mit Beteiligung der Niere können von Nierenversagen aufgrund von interstitieller Nephritis bzw. Glomerulonephritis betroffen sein (1, 8, 25).

#### *Kopf-und-Hals-begrenzte Erkrankung*

Weitere ca. 24 % der Erkrankten können der auf Kopf-und-Hals-begrenzten Erkrankung zugeordnet werden (1, 8, 25). Bei diesem Krankheitsphänotyp sind die IgG4-Serumspiegel erhöht. Die IgG4-assoziierte Orbithopathie tritt am häufigsten durch eine Beteiligung der Speichel- und/oder Tränendrüse auf und äußert sich als chronische, schmerzlose Schwellung oder Proptosis der Orbita. Weitere betroffene Gewebestrukturen sind das orbitale Weichteilgewebe und der extraokuläre Muskel sowie seltener das Augenlidgewebe, der Sehnerv und der Trigemiusnerv. Ein beidseitiger Befall der Augen tritt bei 57 % der Erkrankten auf. Die Patientinnen und Patienten leiden unter eingeschränkten Augenbewegungen, Diplopie, Strabismus und Sehkraftverlust (62). Weitere Symptome bei der auf Kopf-und-Hals-begrenzten Erkrankung sind Hypopituitarismus, chronische Sinusitis und/oder Anosmie bei Befall der Nasennebenhöhlen sowie Hörverlust oder Hirnnervenlähmungen (1, 8, 25).

Die Riedel-Thyreoiditis betrifft typischerweise die Schilddrüse, doch kann der fibroinflammatorische Prozess auf benachbarte Gewebestrukturen wie Luftröhre, Speiseröhre, den Nervus

laryngeus recurrens und die Nebenschilddrüsen übergreifen (63-65). Das häufigste Symptom ist eine verhärtete, palpabel vergrößerte Schilddrüse, die sich als Schwellung am Hals bemerkbar macht (66). Viele Patientinnen und Patienten entwickeln infolge der lokalen Ausbreitung Kompressionsbeschwerden. Dazu zählen Dyspnoe, außerdem Schluckstörungen (Dysphagie), Heiserkeit oder Stimmveränderungen bei Beteiligung des Nervus laryngeus recurrens sowie Schmerzen im Halsbereich (66, 67). Durch die fortschreitende Zerstörung des Schilddrüsengewebes entsteht häufig eine Hypothyreose (66, 67). Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann es zu einer Kompression der Trachea, einer Lähmung des Nervus laryngeus recurrens und im Extremfall zu einem Atemversagen kommen. In solchen Fällen kann eine Tracheotomie erforderlich werden (64).

### ***Häufige Komorbiditäten der IgG4-RD***

Neben den systemischen und den organspezifischen Manifestationen treten überwiegend auch altersbedingte Komorbiditäten auf, unter denen 95 % der IgG4-RD-Erkrankten leiden. Hierzu zählen Diabetes mellitus und Hypertonie sowie bei einigen Betroffenen Allergien, assoziierte Autoimmunkrankheiten, Dyslipidämie, Osteoporose und Malignome (68). Durch den Einsatz von hochdosierten Glukokortikoiden werden etliche dieser Komorbiditäten, insbesondere der Diabetes mellitus, gefördert, wodurch die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten noch weiter erhöht wird (68-70). Auch in niedriger Dosierung ist eine langfristige Glukokortikoid-Gabe mit erheblichen Nebenwirkungen und behandlungsbedingten Folgeerkrankungen verbunden und sollte daher soweit wie möglich reduziert bzw. abgesetzt werden (28, 68-70).

### ***Auswirkungen auf die Lebensqualität***

Generell sind die verfügbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD begrenzt. Die IgG4-RD ist im Allgemeinen mit einer hohen Symptombelastung verbunden, die mit einer verminderten Lebensqualität korreliert. Etwa 90 % der Patientinnen und Patienten gaben an, unter Symptomen und Belastungen im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung zu leiden (31). Häufig benannte Beschwerden waren dabei Fatigue, Schwäche, allgemeines Unwohlsein, Schmerzen, nächtliches Wasserlassen sowie Dyspnoe (31). Etwa die Hälfte der Befragten gab zum Zeitpunkt der ersten Befragung an, Angst davor zu haben, eine schwerwiegendere Krankheit zu entwickeln (31) – bis zu 30 % leiden zudem unter Angstzuständen oder Depressionen (71). Es konnte eine direkte Verbindung zwischen der Symptomlast bzw. Distress und verschlechterter Lebensqualität festgestellt werden (1, 2). Wie auch bei verwandten Autoimmunerkrankungen, schränken Fatigue und Schmerzen Betroffene in ihrer Selbstständigkeit, Mobilität und alltäglichen Selbstversorgung ein, sodass soziale Isolation die Folge sein kann (72-76).

Da sich die IgG4-RD typischerweise mit progressiver und teils irreversibler, multipler Organbeteiligung manifestiert, ist das Ausmaß der Einschränkungen auf die Lebensqualität durch die jeweils betroffenen Organsysteme bestimmt (1, 2). Über die Hälfte der IgG4-RD-Erkrankten müssen mindestens einmal aufgrund ihrer Krankheit hospitalisiert werden. Die häufigsten Gründe für einen Krankenhausaufenthalt sind Krankheitsausbrüche oder Rezidive (62 %), Infektionen (36 %) und Behandlungskomplikationen (11 %) (68). Die IgG4-RD geht zudem mit einer teils erheblichen Therapielast einher (Abschnitt 3.2.2) (1, 2, 15-22, 77). Somit besteht

insgesamt ein tiefgreifender negativer Einfluss auf die körperliche, psychische und soziale Funktionsfähigkeit der Betroffenen.

### **Prognose**

Die IgG4-RD ist durch ihren schubweise progredienten Charakter gekennzeichnet, welcher mit einer Verschlechterung der Symptomatik einhergeht und bei erneuten Schüben sowohl dieselben Organe als auch weitere Organe betreffen kann (1, 2). In der Regel liegt die IgG4-RD als Multiorganerkrankung vor – bei Diagnosestellung sind im Mittel bereits 3 Organe betroffen (25, 26). Trotz Unsicherheiten in Bezug auf die begrenzte Evidenz, treten unter einer Behandlung mit niedrigdosierten Glukokortikoiden, DMARD oder Rituximab signifikante Rezidivraten auf. Unter Glukokortikoiden erleiden rund 39 % der Betroffenen innerhalb des ersten Jahres und unter Rituximab etwa 70 % innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv (78, 79). IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten mit Multiorganerkrankung, signifikant erhöhten IgG4-Konzentrationen im Serum, einer Beteiligung der proximalen Gallengänge oder Krankheitsrezidiven in der Vorgeschichte haben ein höheres Rezidivrisiko nach Remissionsinduktion (15). Unbehandelt kann die IgG4-RD im späten Krankheitsverlauf durch irreversible Organschäden zum vorzeitigen Tod führen (12). In der Literatur wird die Gesamtmortalitätsrate mit 3,42 Erkrankten pro 100 Personenjahren angegeben – dies bedeutet ein bis zu 2,5-fach höheres Mortalitätsrisiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung (6, 80).

### **Diagnosestellung**

Die Diagnostik der IgG4-RD beruht auf einem multimodalen Ansatz, der eine klinische Beurteilung, serologische Bestimmungen, bildgebende Verfahren, das therapeutische Ansprechen auf Glukokortikoide sowie histopathologische Analysen umfasst (15-22). Nach dem internationalen Konsens aus dem Jahr 2015 sollen eine vollständige Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung, ausgewählte Laboruntersuchungen und geeignete radiologische Verfahren durchgeführt werden (15). Das klinische Erscheinungsbild ist häufig durch eine Multiorganbeteiligung gekennzeichnet und kann bereits in einem frühen Stadium den Verdacht auf eine IgG4-RD nahelegen (16).

Serologisch werden vorrangig die IgG4-Serumspiegel sowie das Verhältnis von IgG4 zum Gesamtspiegel von IgG bestimmt. Bei einem Großteil der Betroffenen sind die IgG4-Werte deutlich erhöht, wodurch die Verdachtsdiagnose stützt wird (16, 19-21). Bildgebende Verfahren sind sowohl für die Diagnosestellung als auch für die Beurteilung des Krankheitsgeschehens von entscheidender Bedeutung (81). Hierbei kommen Ultraschalluntersuchungen für oberflächliche Organe wie Lymphknoten, Speicheldrüsen und Schilddrüse sowie Computertomographie (CT)- und Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans zur Identifizierung von Raumforderungen zum Einsatz. Ergänzend wird die PET (Positronenemissionstomographie)/CT angewendet, um systemische Manifestationen zu erfassen (81).

Ergänzend erfolgt (falls möglich) eine gezielte Biopsie der betroffenen Organe. Malignome, B-Zell-Lymphome und andere entzündliche Erkrankungen sollen dadurch ausgeschlossen werden (15, 18, 82). Die histopathologische Untersuchung dient gleichzeitig der Identifizierung charakteristischer Veränderungen, zu denen eine lymphoplasmazelluläre Infiltration des

Gewebes, eine storiforme Fibrose sowie in vielen Fällen eine obliterative Phlebitis zählen (16, 19, 20, 81, 83). Zur weiteren Absicherung kann das Ansprechen auf eine Glukokortikoid-Therapie innerhalb eines Zeitraums von etwa 4 Wochen herangezogen werden, das als typisches und sensitives diagnostisches Merkmal gilt (16-20, 22).

Durch die integrative Bewertung dieser Befunde lässt sich die Diagnose einer IgG4-RD mit hoher Sicherheit stellen. Da es sich in der Regel um eine Multiorganerkrankung handelt, werden zusätzlich die Diagnoseempfehlungen der organspezifischen Leitlinien berücksichtigt (16-22). Für etliche organspezifische Manifestationen der IgG4-RD liegen jedoch keine gesonderten Empfehlungen vor (16). Generell muss beachtet werden, dass eine lebenslange Verlaufskontrolle und Nachsorge der Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD in Abhängigkeit der individuellen Organmanifestationen notwendig ist (16, 81, 84).

Um Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD zu identifizieren und den Krankheitsverlauf zu ermitteln, wurden zudem spezifische Klassifikationskriterien und ein standardisiertes Bewertungssystem entwickelt:

#### ***ACR/EULAR Klassifikationskriterien***

Die Klassifikationskriterien für IgG4-RD nach dem American College of Rheumatology (ACR) bzw. der European League Against Rheumatism (EULAR) aus dem Jahr 2019 weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Identifizierung der IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten auf (85). Der Klassifikationsalgorithmus ist komplex und wurde ursprünglich zum Einschluss von IgG4-RD-Erkrankten in klinische Studien entwickelt (86):

1. Einschlusskriterien: Charakteristische klinische oder radiologische Beteiligung eines der typischen 10 Organe (Bauchspeicheldrüse, Speicheldrüsen, Gallengänge, Augenhöhlen, Niere, Lunge, Aorta, Retroperitoneum, Pachymeninges oder Schilddrüse) oder pathologischer Nachweis eines entzündlichen Prozesses, begleitet von einem lymphoplasmazellulären Infiltrat unklarer Ätiologie in einem der genannten Organe.
2. Ausschlusskriterien: Nachweis klinischer, serologischer, radiologischer oder pathologischer Faktoren wie Fieber, Kryoglobulinämie, Splenomegalie, nekrotisierende Vaskulitis sowie Hashimoto-Thyreoiditis.
3. Falls die Einschlusskriterien erfüllt sind und kein Ausschlusskriterien vorliegt, erfolgt eine Beurteilung der folgenden Kriterien bzw. Organe anhand eines gewichteten Punktesystems: Histopathologie, Immunfärbung, IgG4-Konzentration im Serum, bilaterale Tränendrüsen, Ohrspeicheldrüsen, sublinguale und submandibuläre Drüsen, Brustkorb, Bauchspeicheldrüse und Gallengänge, Niere und Retroperitoneum.

Nach den ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien wird die Patientin bzw. der Patient für die IgG4-RD klassifiziert, wenn die Einschlusskriterien erfüllt sind, keine Ausschlusskriterien vorliegen und die Gesamtpunktzahl der gewichteten Beurteilungen  $\geq 20$  Punkte beträgt (85).

### ***IgG4-RD Responder Index***

Der IgG4-RD Responder Index (RI) ist ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung eines Krankheitsschubs, der Progression von Organschäden und des Therapieansprechens sowie zur Diagnosestellung (84, 87). Bewertet werden einzelne, potenziell betroffene Organe, wobei sich das Punktesystem sowohl an dem Krankheitsmaß als auch daran orientiert, ob eine Manifestation neu aufgetreten ist oder sich verschlechtert hat. Zusätzlich wird der Glukokortikoid-Bedarf berücksichtigt, da er wichtige Rückschlüsse auf das aktuelle Krankheitsgeschehen zulässt. Auf diese Weise bildet der Index sowohl Organschädigungen und Symptome als auch die Dringlichkeit einer therapeutischen Intervention ab (1, 87). Der IgG4-RD RI wird vorrangig in multizentrischen klinischen Studien eingesetzt, kann aber auch im klinischen Alltag zur Verlaufskontrolle verwendet werden (16).

### **Identifikation der Zielpopulation**

Inebilizumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver IgG4-RD (88). Eine aktive IgG4-RD ist durch klinische, bildgebende Labor- und/oder Biopsieuntersuchungen bestimmt und erfordert laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung (88). 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. Somit eignet sich Inebilizumab als erstes zugelassenes Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Erhaltungstherapie, um erneute Krankheitsschübe effektiv zu verhindern (88).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

*Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

### **Therapie der IgG4-RD**

Eine aktuelle Leitlinie mit allgemeingültigen Behandlungsempfehlungen für IgG4-RD liegt bislang nicht vor. Bisherige Behandlungsempfehlungen niedriger Evidenzstufe beschränken sich auf den internationalen Konsens von Khosroshahi et al. aus dem Jahr 2015, wenige systematische Übersichtsarbeiten und diverse organspezifische Leitlinien (Abschnitt 3.1.2) (1, 2, 15-22, 77). Der internationale Konsens wurde von Expertinnen und Experten aus Asien, Nordamerika und Europa erarbeitet und stellt die wesentlichen Empfehlungen zur Diagnostik

und Therapie der IgG4-RD als eigenständige Erkrankung dar (15). Zusätzlich orientieren sich Ärztinnen und Ärzte aufgrund der diversen Manifestationen an den benannten organ-spezifischen Leitlinien. Das Therapieziel der IgG4-RD besteht darin, den akuten Krankheits-schub zu behandeln und eine Remission zu erreichen, sowie in der Vermeidung von weiteren Rezidiven und dem Erhalt der Organfunktionen (1, 2, 15-22, 77). Zudem soll die durch die Therapie bedingte Belastung möglichst gering gehalten werden.

Die Induktionstherapie der IgG4-RD erfolgt in der Regel mit hochdosierten Glukokortikoiden, sofern keine Kontraindikationen bestehen. Nach dem internationalen Konsens von 2015 sollte die Glukokortikoid-Therapie innerhalb von 3 bis 6 Monaten ausgeschlichen und beendet werden, da ein langfristiger Einsatz aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wie u. a. Cushing-Syndrom, Infektionen, Osteoporose, Hypertonie oder Diabetes mellitus nicht vertretbar ist (15). Obwohl die meisten Patientinnen und Patienten initial gut auf diese Behandlung ansprechen, kommt es nach Absetzen der Glukokortikoide häufig zu Rezidiven, die sowohl bereits betroffene als auch weitere Organe erfassen können und die Notwendigkeit einer effektiven sowie sicheren Erhaltungstherapie unterstreicht (1, 2, 15-22, 77).

Bislang steht jedoch keine standardisierte, zugelassene und in ihrer Wirksamkeit gesicherte Erhaltungstherapie für die IgG4-RD zur Verfügung (1, 2, 15-22, 77). Laut internationalem Konsens kann eine Erhaltungstherapie für bestimmte Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko von Vorteil sein (15). Eine konkrete Ausgestaltung der Erhaltungstherapie in Abhängigkeit von Risikofaktoren wird im Rahmen des Konsensdokuments nicht spezifiziert (15). Diskutiert werden niedrigdosierte Glukokortikoide, der CD20-Antikörper Rituximab sowie klassische Immunsuppressiva, die DMARD wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder Calcineurin-Inhibitoren. Da all diese Substanzen innerhalb der EU nicht für die IgG4-RD zugelassen sind, erfolgt ihr Einsatz im off-label Gebrauch. Dazu stützt sich die Anwendung der Behandlungen auf eine begrenzte Datenlage. Angaben zur Wirksamkeit sind daher mit großen Unsicherheiten behaftet und eindeutige Empfehlungen bezüglich Dosierung, Therapiedauer und Kombinationstherapien liegen nicht vor (15-21). Tritt nach einer erfolgreichen Remissionsinduktion ein Krankheitsrezidiv auf, empfiehlt der internationale Konsens erneut die Gabe von hochdosierten Glukokortikoiden (15).

### ***Glukokortikoide in der Erhaltungstherapie***

Glukokortikoide sind in der Induktionstherapie wirksam, zeigen als Erhaltungstherapie jedoch eine geringe Effektivität. Unter Glukokortikoid-Monotherapie tritt bei rund 39 % der Betroffenen innerhalb eines Jahres ein neuer Schub auf (16, 78). Zudem erreicht nur etwa ein Viertel der Betroffenen eine komplette Remission (89). Trotz niedriger Dosierung kann eine Glukokortikoid-Therapie mit behandlungsbedingter Morbidität, insbesondere durch erhebliche Nebenwirkungen sowie den typischen Komorbiditäten der meist älteren Patientengruppe, verbunden sein.

Glukokortikoide sind aufgrund der fehlenden Zulassung, der geringen Wirksamkeit als Erhaltungstherapie, der begrenzten Dauer einer möglichen Glukokortikoid-Behandlung, der fehlenden Evidenz sowie dem eigentlichen Therapieziel, Glukokortikoide nach erfolgreicher

Remissionsinduktion abzusetzen, keine sinnvolle Therapieoption zur Erhaltung der Remission (16, 68-70, 89-93). Ihre Anwendung sollte sich daher auf die Induktionsphase, also der Behandlung eines akuten Krankheitsschubs, beschränken.

### ***Rituximab in der Erhaltungstherapie***

Auch die Evidenz für Rituximab ist begrenzt und stammt vor allem aus einarmigen Studien oder retrospektiven Kohortenstudien mit kleinen Fallzahlen. In etwa 47 % der Fälle wird unter der Rituximab-Therapie innerhalb von 6 Monaten eine komplette Remission erreicht (94). Langfristig betrachtet kommt es jedoch bei etwa 70 % der Patientinnen und Patienten innerhalb von 2 Jahren zu Rezidiven (79). Wiederholte Gaben von Rituximab können das rezidivfreie Intervall verlängern – die optimale Therapiefrequenz ist bislang unklar (95). Ein weiterer Nachteil CD20-gerichteter Therapieansätze besteht in der unvollständigen Elimination pathogener B-Zell-Populationen, welche mit einer erhöhten Rezidivrate einhergeht (2, 79). Zudem liegt ein relevantes Nebenwirkungsrisiko für z. B. Immunogenität mit Wirkverlust, infusionsbedingten Überempfindlichkeitsreaktionen und gastrointestinale Beschwerden sowie Myokardinfarkt vor, sodass eine engmaschige Überwachung erforderlich ist (96).

Die off-label Anwendung von Rituximab als Remissionserhaltungstherapie kann erwogen werden, ist jedoch mit relevanten Limitationen behaftet, insbesondere in Bezug auf die lückenhafte Evidenz zur Wirksamkeit und der nicht standardisierten Behandlungsprotokolle. Vor dem Hintergrund dieser Aspekte ist der therapeutische Nutzen von Rituximab sorgfältig gegen potenzielle Risiken abzuwägen, insbesondere im Rahmen einer längerfristigen Therapieplanung.

### ***DMARD in der Erhaltungstherapie***

Der Einsatz klassischer Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat oder Calcineurin-Inhibitoren beruht ebenfalls weitgehend auf geringen Fallzahlen und heterogenen Patientenkollektiven (1, 97). Aufgrund des breiten Toxizitätsprofils (gastrointestinale Beschwerden, Knochenmarksuppression, erhöhte Infektanfälligkeit und Hepatotoxizität) sowie begrenzter Wirksamkeit sollte eine Monotherapie mit DMARD vermieden werden (28, 97). Sie können für einen Teil der Betroffenen mit IgG4-RD in Ergänzung der Glukokortikoid-Behandlung erwogen werden (28). Insgesamt stellt der off-label Einsatz von DMARD eine individuelle Therapieentscheidung dar.

### ***Fazit***

Für die Remissionserhaltung bei IgG4-RD existieren weder einheitliche Empfehlungen oder validierte Behandlungsalgorithmen noch ausreichend wirksame und sichere Therapien. Die derzeit eingesetzten Strategien sind durch eine geringe Evidenzlage geprägt und beruhen überwiegend auf der klinischen Erfahrung, einem internationalen Konsens aus dem Jahr 2015 und organspezifischen Leitlinien. Entsprechend zeigen sich in der Praxis erhebliche Unterschiede zwischen einzelnen Fachgebieten und Einrichtungen. Es existiert für die IgG4-RD weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Regime zur Erhaltungstherapie.

### **Therapeutischer Bedarf**

Die IgG4-RD ist ein systemisches Krankheitsbild, welches erst seit vergleichsweise kurzer Zeit als eigenständige Entität beschrieben und diagnostiziert wird. Entsprechend ist der Kenntnisstand zur Pathophysiologie, Epidemiologie sowie evidenzbasierten Therapieempfehlungen – insbesondere hinsichtlich der Erhaltung der Remission und der Vermeidung weiterer Krankheitsschübe – begrenzt. Durch das Fehlen wirksamer, sicherer und zugelassener Therapien besteht derzeit eine erhebliche Versorgungslücke, die sich unmittelbar auf die Morbidität und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirkt (Abschnitt 3.2.1) (1, 2, 4, 5, 12, 15, 77). Im Folgenden wird der bislang ungedeckte therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet erläutert.

### ***Ausschließliche Verwendung von off-label Therapien mit begrenzter Evidenz***

Bislang basiert die Behandlung der IgG4-RD ausschließlich auf off-label eingesetzten Glukokortikoiden und immunsuppressiven Arzneimitteln, für die schwache Evidenz vorliegt.

Vor der Zulassung von Inebilizumab standen für die Therapie der IgG4-RD keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung. Sowohl Glukokortikoide als auch alle derzeit möglicherweise eingesetzten immunsuppressiven Therapien werden ausschließlich im off-label Kontext verordnet (Abschnitt 3.1.2). In Verbindung mit den fehlenden Zulassungen liegt für die bisherigen Therapieversuche zur Remissionserhaltung keine belastbare Evidenz vor (28). Die wenig vorhandene Evidenz basiert vorrangig auf retrospektiven Fallserien, kleinen Kohortenstudien oder Experteneinschätzungen (12). Angaben zur Wirksamkeit sind daher mit großen Unsicherheiten behaftet.

### ***Unter bestehenden Behandlungen treten Rezidive auf***

Die bestehenden Behandlungen bieten keine zuverlässige, langfristige Krankheitskontrolle, wodurch die Erkrankten unter wiederkehrenden Schüben leiden.

Ein zentrales Problem der aktuellen Versorgung der IgG4-RD liegt in moderaten bis hohen Rezidivrate nach Reduktion oder Absetzen der Induktionstherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden (16, 89). Langfristig betrachtet verbessern die zur Erhaltung eingesetzten Behandlungen den natürlichen Krankheitsverlauf der IgG4-RD nur bedingt (Abschnitt 3.2.2). Unter Glukokortikoiden tritt bei rund 39 % der Betroffenen innerhalb des ersten Jahres ein weiterer Schub auf (78). Unter Rituximab erleiden etwa 70 % der Erkrankten innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv (79). Die auftretenden Krankheitsschübe können zu einer fortschreitenden Organschädigung bis zum Organversagen führen, insbesondere bei sensiblen Strukturen wie dem Pankreas und der Niere (1, 2, 98). Ziel der Therapie ist daher nicht nur die Behandlung des akuten Krankheitsschubs. Der ungedeckte Bedarf besteht insbesondere darin, erneute Schübe zuverlässig zu verhindern, eine langfristige Krankheitskontrolle zu gewährleisten und somit die Organfunktionen zu erhalten.

### ***Toxizität der Behandlung mit Glukokortikoiden***

Die langfristige Anwendung von Glukokortikoiden birgt das Risiko erheblicher Nebenwirkungen.

Die Anwendung von Glukokortikoiden ist, selbst in niedriger Dosierung, mit einem Risiko für erhebliche metabolische, kardiovaskuläre, muskuloskelettale und infektiöse Komplikationen verbunden (68, 90-93). Zudem treten bei IgG4-RD häufig (altersbedingte) Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Osteoporose oder Hypertonie auf und werden durch die Einnahme von Glukokortikoiden zusätzlich begünstigt (Abschnitt 3.1.2) (68). Obwohl das Absetzen der Glukokortikoide aus Gründen der Langzeittoxizität angestrebt wird und angezeigt ist, gelingt dies oftmals nicht (1, 2, 15-22, 77). Eine Glukokortikoid-Freiheit ist somit für die Erkrankten unter den bisher eingesetzten Arzneimitteln in der Regel nicht erreichbar (96, 99-101). Dies unterstreicht den Bedarf an innovativen Therapien, die die kumulative Glukokortikoid-Exposition und deren Toxizität verhindern, bei zuverlässiger Aufrechterhaltung der Remission.

### ***Nebenwirkungsprofile weiterer Behandlungen***

Immunsuppressive Therapien wie DMARD und Rituximab besitzen ebenfalls Nebenwirkungsrisiken.

Neben den bereits diskutierten, teils erheblichen Nebenwirkungen der Glukokortikoide, weisen auch alternative Therapieversuche mittels konventioneller synthetischer DMARD und Rituximab Nebenwirkungen auf, die deren Einsatz – neben der nicht gesicherten Wirksamkeit durch die fehlende wissenschaftliche Evidenz hochwertiger klinischer Studien – weiter einschränken. So weisen DMARD umfangreiche Toxizitätsprofile auf, sodass deren Monotherapie generell vermieden werden soll (28). In Ergänzung zu dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Rituximab, zeigt dieser chimäre Antikörper zudem eine höhere Immunogenität als humanisierte Antikörper, was die Antikörperbildung gegen das Arzneimittel und Infusionsreaktionen erhöhen kann (88, 96, 102).

### ***Bestehende Behandlungen beeinflussen Ätiologie der IgG4-RD nur bedingt***

Bisherige Therapien sind unspezifisch oder adressieren die zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen der IgG4-RD nur bedingt.

Glukokortikoide und DMARD supprimieren ein breites Spektrum an Immunzellen, jedoch nicht gezielt B- oder T-Zellen, weswegen nicht spezifisch in die fehlgeleitete Immunantwort eingegriffen wird. Rituximab depletiert CD20-positive B-Zellen, jedoch nicht das pathologisch relevante Spektrum an Cluster of differentiation 19 (CD19)-positiven, CD20-negativen Plasmazellen, welches vorrangig für die Produktion von Autoantikörpern sowie proinflammatorischen und profibrotischen Mediatoren verantwortlich ist (79). Daher adressieren gegenwärtige Therapieversuche die zugrundeliegenden Ätiologie nur unvollständig und sind insbesondere als Erhaltungstherapie in ihrer Wirkweise limitiert (2).

### ***Kein etabliertes Behandlungsschema zur Remissionserhaltung***

Es existieren derzeit heterogene und teils widersprüchliche Empfehlungen für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD ohne etabliertes Behandlungsschema.

Der Einsatz niedrigdosierter Glukokortikoide, DMARD oder Rituximab in der Remissionserhaltung wird zusätzlich durch uneinheitliche Behandlungsprotokolle erschwert. 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. Aufgrund der begrenzten Evidenz für ein geeignetes Therapieregime, lässt sich kein allgemein anerkanntes, standardisiertes Vorgehen zur Remissionserhaltung ableiten (1, 2, 15-22, 77). Die publizierten Ansätze unterscheiden sich oder stehen im Widerspruch zueinander – häufig erfolgt der Einsatz vorhandener Arzneimittel lediglich in Ermangelung einer geeigneten, zugelassenen Alternative. Diese Unsicherheiten im Therapieregime können sowohl behandelnde Ärztinnen und Ärzte als auch die IgG4-RD-Patientinnen und -Patienten betreffen. Eine unzureichende oder ineffiziente Erhaltungstherapie kann zudem das Risiko für Krankheitsrezidive begünstigen.

### **Fazit**

Für die seltene Erkrankung IgG4-RD besteht ein wesentlicher ungedeckter therapeutischer Bedarf in der Verhinderung von Rezidiven sowie des Erhalts der Organfunktionen (1, 2, 15-22, 77). Bisher verfügbare Behandlungen sind ausschließlich off-label einsetzbar. Behandlungsversuche in der Erhaltungstherapie basieren auf begrenzter Evidenz und sind mit moderaten bis hohen Rezidivraten und einem teils erheblichen Nebenwirkungsrisiko verbunden. Insbesondere die Langzeitanwendung von Glukokortikoiden stellt eine große therapiebedingte Belastung der Patientinnen und Patienten dar. Es besteht somit ein dringender Bedarf an einer zugelassenen, wirksamen, langfristig sicheren Therapie, die eine Glukokortikoid-freie Remissionserhaltung ermöglicht.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Inebilizumab**

Inebilizumab ist ein humanisierter, affinitätsoptimierter, afucosylierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an das Zelloberflächenantigen CD19 bindet (88) und so eine umfassende und nachhaltige Depletion von CD19-positiven B-Zellen über verschiedene Entwicklungsstadien hinweg ermöglicht (103-105). Dies stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der zielgerichtet und krankheitsmodifizierend in den immunpathologischen Krankheitsprozess der IgG4-RD eingreift (106). Im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln, die entweder Immunzellen unspezifisch supprimieren oder nur eine unvollständige Depletion der ätiologischen B-Zellpopulation erreichen, wird durch die Eliminierung CD19-positiver B-Zellen gezielt die fehlgeleitete Immunantwort adressiert (2, 79, 88, 107). Inebilizumab bewirkt zudem keine Aktivierung des Komplementsystems (108).

Gegenwärtig ist Inebilizumab das einzige zugelassene Arzneimittel zur Therapie der IgG4-RD und somit Solist im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Zulassungsstudie MITIGATE ist die größte laufende Studie und die erste randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) mit dem höchsten Evidenzgrad im Anwendungsgebiet IgG4-RD (28, 105, 109). Die Wirksamkeit von Inebilizumab als Erhaltungstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD ergibt sich aus der:

- Erheblichen Risikoreduktion eines IgG4-RD-bedingten Krankheitsschubs um 87 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu dessen Auftreten (105, 107).

- Deutlichen Reduzierung der jährlichen Schubrate auf 0,10 Krankheitsschübe pro Jahr (107).
- Schubfreien und kortikosteroidfreien Komplettremission bei 59 % der Patientinnen und Patienten (107).
- Klinisch relevanten, erheblichen Verringerung der zur Behandlung von IgG4-RD-Schüben benötigten Glukokortikoid-Dosis auf weniger als ein Zehntel.

Neben der Zulassung für erwachsene Patienten mit aktiver IgG4-RD, ist Inebilizumab seit 25.04.2022 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD), die Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-IgG-seropositiv sind, zugelassen (88). Das Sicherheitsprofil ist durch die langjährige Anwendung zur Behandlung der NMOSD bekannt und gut kontrollierbar. Auch in der Studie MITIGATE war Inebilizumab sicher und gut verträglich. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert (88).

Nach Induktionstherapie lassen sich Glukokortikoiden gegenwärtig in nur begrenztem Umfang reduzieren oder absetzen. Im Gegensatz dazu zeigte die Studie MITIGATE, dass eine Behandlung mit Inebilizumab zu einem signifikant geringeren Bedarf an Glukokortikoiden führt (105, 107). Unter Inebilizumab konnte die Gesamtdosis der erkrankungsspezifisch eingesetzten Glukokortikoide auf weniger als ein Zehntel verringert werden (107), sodass Glukokortikoidbedingte Toxizitäten vermieden werden können (105).

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.

Zusammenfassend kann Inebilizumab in der vorliegenden Indikation einen großen therapeutischen Bedarf decken. Die Depletion von CD19-positiven B-Zellen stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der zielgerichtet und krankheitsmodifizierend in den immunpathologischen Krankheitsprozess eingreift. Die Ergebnisse der Studie MITIGATE verdeutlichen die Bedeutung von Inebilizumab als wirksame und sichere Erhaltungstherapie bei aktiver IgG4-RD, insbesondere bei der Verhinderung von Krankheitsschüben, bei nur halbjährlichem Dosierungsschema.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise*

andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die IgG4-RD ist eine seltene Erkrankung. Es sind weltweit sehr limitierte epidemiologische Daten vorhanden und es gibt in der Sekundärliteratur nur grobe Schätzungen der Prävalenzrate zwischen 1 bis 10 Erkrankten pro 100.000 Personen (110, 111). Im Folgenden wird eine Übersicht der verfügbaren primären Publikationen zur Epidemiologie der IgG4-RD einschließlich der Erhebungsmethodik dargelegt (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Prävalenz und Inzidenz für IgG4-RD

Erstautor (Jahr), (Quelle)	Region	Erhebungszeitraum	Prävalenz pro 100.000 <sup>a</sup>	Inzidenz pro 100.000 <sup>b</sup>	Methodik
Wallace (2023), (6)	USA	2015 – 2019	5,3	0,78 – 1,39	Retrospektive Versorgungsdatenanalyse
Hočevar (2025), (112)	Slowenien (Ljubljana Region)	2012 – 2024	6,5 <sup>c</sup>	0,35 – 0,69	Identifizierung der Erkrankten prospektive in der Rheumatologie sowie retrospektive anhand Datenbanksuche in weiteren Fachabteilungen ergänzt durch pathologiebasierte Falllisten
Inoue (2015), (113)	Japan (Hokuriku Region)	2005 – 2013	7,8 <sup>d</sup>	–	Identifizierung der Erkrankten an 8 Allgemeinkrankenhäusern anhand radiologischer Datenbanken der Einrichtungen
Uchida (2012), (7)	Japan	2003 – 2009	6,3 <sup>e</sup>	0,28 – 1,08	Landesweite Umfrage an 250 Krankenhäusern

a: Angegeben ist die Prävalenz pro 100.000 Personen

b: Angegeben ist in Bezug auf die jeweilige Quelle die Inzidenz pro 100.000 Personen oder die jährliche Inzidenz pro 100.000 Personenjahre.

c: Berechnet anhand der 35 identifizierten IgG4-RD-Erkrankten aus der Ljubljana Region und (gemäß Quelle) der Gesamtpopulation von 541.600 erwachsenen Personen

d: Berechnet anhand der identifizierten 235 Erkrankten und (gemäß Quelle) einer Bevölkerung von ca. 3 Mio. Personen in der Region Hokuriku

e: Berechnet anhand der geschätzten 8.000 Erkrankten und einer Bevölkerung von 127,5 Mio. Personen in Japan im Jahr 2009 (114)

## **Prävalenz und Inzidenz für IgG4-RD**

### **USA**

In der retrospektiven Kohortenstudie von Wallace et al. (2023) wurden auf Basis der Optum Clinformatics Data Mart Datenbank Daten zur Prävalenz, Inzidenz und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) ausgewertet (6). Die Analyse erfolgte in einer Population von insgesamt über 92 Millionen kommerziell versicherten Erwachsenen sowie Medicare-Advantage-Versicherten zwischen 2009 und 2021. Die Identifikation der Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD wurde anhand eines validierten Algorithmus durchgeführt: Eingeschlossen wurden Personen mit mindestens 2 Diagnosen gemäß International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-9/10-Codes, die mit spezifischen Manifestationen von IgG4-RD in Verbindung stehen oder üblicherweise für IgG4-RD verwendet werden (115). Zudem musste eine IgG4-RD-typische Therapie (Glukokortikoide, Immunsuppressiva oder Rituximab) verschrieben worden sein und es mussten mindestens 2 Abrechnungen für IgG-Subklassentests vorliegen. Betroffene mit ICD-9/10-Codes, die mit Immundefizienz oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind, wurden ausgeschlossen (115). Analysiert wurden nur Personen  $\geq 18$  Jahre mit mindestens 365 Tagen kontinuierlicher Versicherung vor Indexdatum (6).

Für das Jahr 2019 berichteten Wallace et al. eine auf die US-Gesamtbevölkerung standardisierte Prävalenzrate von 5,3 Fällen pro 100.000 Personen. Die entsprechende jährliche Inzidenzrate stieg im Erhebungszeitraum von 0,78 Fällen pro 100.000 Personenjahre im Jahr 2015 auf 1,39 Fälle pro 100.000 Personenjahre im Jahr 2019 an.

Zu berücksichtigende Limitationen dieser Studie ergeben sich aus den algorithmischen Anforderungen, insbesondere den wiederholten Kodierungen von IgG-Subklassentests und dokumentierten Therapien, sodass milde Verläufe möglicherweise nicht erfasst wurden. Da sich die Versorgungs- und Versicherungsstrukturen zwischen den USA und Deutschland unterscheiden, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Kontext zudem mit Unsicherheit behaftet. Insgesamt liefert die Studie dennoch valide und belastbare Informationen zur Epidemiologie von Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD.

### **Slowenien**

Hočevar et al. (2025) identifizierten Betroffene an einem Krankenhaus in der Region Ljubljana sowohl prospektiv in der Rheumatologie als auch retrospektive anhand einer Datenbanksuche in weiteren Fachabteilungen ergänzt durch pathologiebasierte Falllisten (112). Aufgrund der lokal begrenzten Datenerhebung sowie der heterogenen Erhebungsmethode, wird Hočevar et al. nicht zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen (112).

### **Japan**

Die anhand der Quelle Inoue et al. (2015) berechnete Prävalenzschätzung basiert auf der Identifikation von IgG4-RD-Fällen in 8 Allgemeinkrankenhäusern der japanischen Region Hokuriku (113). Aufgrund der lokal begrenzten Datenerhebung sowie der fehlenden Repräsentativität, wird Inoue et al. nicht zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen (113).

In der landesweiten Erhebung von Uchida et al. (2012) wurden auf Basis eines nationalen Fragebogens Versorgungsdaten zu IgG4-RD in Japan für das Jahr 2009 erhoben (7). Die Datenerhebung erfolgte durch eine schriftliche Befragung von insgesamt 1.250 Abteilungen in 250 zuvor stratifiziert ausgewählten Krankenhäusern. Erfasst wurden Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD, einschließlich Angaben zu Organmanifestationen, Alter und Geschlecht. Für die Identifikation von Fällen mit AIP Typ 1 wurden die japanischen Diagnosekriterien aus dem Jahr 2006 herangezogen; für andere Organmanifestationen der IgG4-RD lagen zum damaligen Zeitpunkt keine spezifischen Diagnosekriterien vor.

Auf Grundlage der eingegangenen Meldungen schätzten Uchida et al., dass im Jahr 2009 rund 8.000 Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD in Japan diagnostiziert waren (7). Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von etwa 127,5 Millionen Personen entsprach dies einer Prävalenz von etwa 6,3 Fällen pro 100.000 Personen (7, 114). Die Inzidenz in Japan lag – basierend auf früheren regionalen Erhebungen – zwischen 0,28 und 1,08 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr.

Zu berücksichtigende Limitationen dieser Untersuchung ergeben sich aus den potenziell veralteten Diagnosekriterien sowie niedrigen Rücklaufquoten der Befragung. Da sich die ethnische Verteilung und die Gesundheitsstrukturen zwischen Japan und Deutschland unterscheiden, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Kontext mit Unsicherheit behaftet. Trotz dieser Einschränkungen bietet die Analyse eine valide Grundlage zur Einschätzung der Epidemiologie von IgG4-RD-Patientinnen und Patienten in Deutschland.

### **Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz der IgG4-RD**

Die Inzidenz der IgG4-RD steigt mit zunehmendem Alter und erreicht ihren Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr (7, 113, 116). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind Patientinnen und Patienten im Mittel zwischen 55,5 und 56,5 Jahre alt (6, 117). Fälle vor dem 40. Lebensjahr sind selten (7). Mehrere Kohorten zeigen zudem eine altersabhängige Geschlechterverteilung. Während Manifestationen im jüngeren Alter ein ausgeglichenes Verhältnis aufweisen, sind Männer in höheren Altersgruppen etwa 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Frauen, insbesondere bei viszeralen Organmanifestationen (7, 117-121). Zur Abschätzung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz und Inzidenz können Wallace et al. (2023) und Uchida et al. (2012) betrachtet werden (6, 7).

### **Analyse von aktuellen Versorgungsdaten der InGef**

Zur Ermittlung der Prävalenz- und Inzidenzraten von Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD wird zudem eine aktuelle Versorgungsdatenanalyse auf Basis der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) herangezogen (122). Grundlage ist eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis einer Population von ca. 10 Millionen Versicherten aus über 50 gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland.

Für den deutschen Versorgungskontext existiert derzeit kein dezidiertes ICD-10-GM (German Modification)-Code (123). Erwachsene Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD wurden in der InGef-Datenbank anhand einer modifizierten Version des von Wallace et al. (2022) beschriebenen, validierten Algorithmus identifiziert (115). Der Algorithmus wurde an den

deutschen Versorgungskontext angepasst, indem die in der US-Version verwendeten Kodierungen für Diagnosen, Verfahren und Medikationen in die entsprechenden Kodierungen für das deutsche Abrechnungssystem übertragen wurden. 2 unabhängige klinische Experten für IgG4-RD adaptierten den Algorithmus unter Berücksichtigung der lokalen klinischen und Kodierungspraktiken. Fälle wurden als inzident definiert, wenn sie in ihrer gesamten Beobachtungsperiode vor Indexdatum keine mit IgG4-RD assoziierten Diagnosen aufwiesen. Die Prävalenz- und Inzidenzraten wurden alters- und geschlechtsadjustiert auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert (122).

Für die Inzidenz- und Prävalenzraten der IgG4-RD wurde der Zeitraum von 2017 bis 2022 gemittelt herangezogen. Es ergab sich eine alters- und geschlechtsadjustierte mittlere Prävalenzrate von 4,2 Fällen pro 100.000 Personen. Die entsprechende mittlere jährliche Inzidenzrate lag bei 0,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre (122).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Inebilizumab (Uplizna®)	2.923 bis 3.946	2.605 bis 3.517

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für*

*Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Der Aufbau des epidemiologischen Modells für das vorliegende Anwendungsgebiet stützt sich auf die Versorgungsdatenanalyse auf Basis der InGef-Datenbank aus Deutschland sowie der Versorgungsdatenanalyse von Wallace et al. (2023) und der landesweiten epidemiologischen Auswertung japanischer Patientinnen und Patienten (Uchida et al. 2012) (6, 7, 122).

Gemäß Fachinformation ist Inebilizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver IgG4-RD indiziert (88). Eine aktive IgG4-RD ist durch klinische, bildgebende Labor- und/oder Biopsieuntersuchungen bestimmt und erfordert laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung (88). Zur Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet wurden die in Abbildung 3-2 dargestellten Ableitungsschritte berücksichtigt.

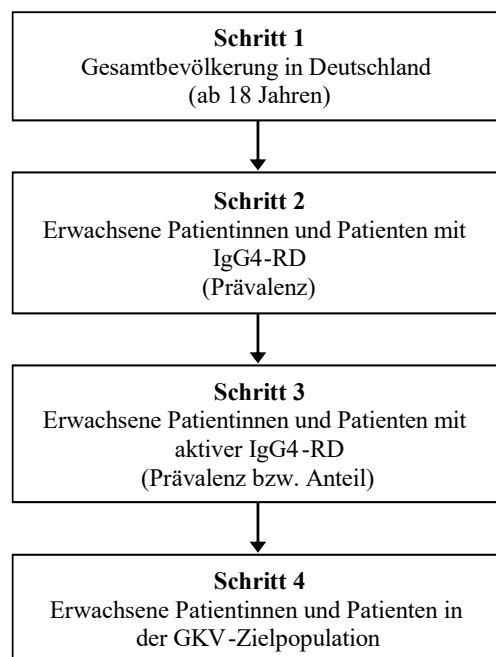


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet

Quelle: Eigene Darstellung

### **Schritt 1: Erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland**

Die Ableitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet basiert auf der Bevölkerungszahl für Deutschland auf Grundlage des Zensus 2022. Laut Statistischem Bundesamt betrug die erwachsene Gesamtbevölkerung ( $\geq 18$  Jahre) 69.602.098 Personen (124).

**Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD**

Um die Zahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in Deutschland zu ermitteln, die an einer IgG4-RD erkrankt sind, wird zunächst die in Abschnitt 3.2.3 anhand von Uchida et al. (2012) berechnete Prävalenzrate von 6,3 Erkrankten pro 100.000 Personen herangezogen (7, 114). Da es sich bei der IgG4-RD um eine chronische Erkrankung handelt, spielt die Inzidenz eine untergeordnete Rolle. Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte deutsche Bevölkerungszahl ergeben sich daraus 4.385 erwachsene Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD.

**Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD**

Aufgrund des Anwendungsgebietes wird im Folgenden eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD vorgenommen. Da die Erhebung von Uchida et al. (2012) hierzu keine Spezifizierung vornimmt, umfasst die in Schritt 2 ermittelte Population Betroffene unabhängig ihres Aktivitätsstatus der Erkrankung. Gemäß dem internationalen Konsens zur Behandlung von AIP verbessern sich etwa 10 % bis 25 % der Erkrankten ohne Intervention (77). Demzufolge ist davon auszugehen, dass bei 75 % bis 90 % der Erkrankten eine medikamentös zu behandelnde und somit aktive IgG4-RD vorliegt. Diese Angabe ist u. a. mit Unsicherheiten behaftet, da sie nur Betroffene mit pankreatischer Organmanifestation einschließt. In Bezug auf Schritt 2 leitet sich eine Spanne von 3.289 bis 3.946 Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD her.

Zudem werden in diesem Schritt die Ergebnisse der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten US-amerikanischen Versorgungsdatenanalyse von Wallace et al. (2023) sowie der InGef-Versorgungsdatenstudie hinzugezogen, da sie sich unmittelbar auf Erwachsene mit aktiver IgG4-RD beziehen (6, 122). In beiden Auswertungen sind ausschließlich IgG4-RD-Erkrankte eingeflossen, die medikamentös behandelt wurden. Unter Berücksichtigung der Prävalenzrate von 5,3 Fällen pro 100.000 Personen (Wallace et al.) ergibt sich, bezogen auf Schritt 1, eine Anzahl von 3.689 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD. Die anhand der InGef-Versorgungsdatenstudie ermittelte Prävalenzrate von 4,2 Fällen pro 100.000 Personen entspricht zudem 2.923 Betroffenen mit aktiver IgG4-RD.

Basierend auf den 3 Studien ergibt sich zusammenfassend eine Spanne von 2.923 bis 3.946 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD in Deutschland.

Durch die Nutzung von InGef-Versorgungsdaten erfolgt eine robuste und für Deutschland repräsentative Schätzung der Prävalenz. Trotz der Unsicherheiten der japanischen und US-amerikanischen Studien hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, können diese als valide und belastbar bewertet werden. Die komplementären methodischen Herangehensweisen ergänzen sich in der Ableitung der deutschen Zielpopulation.

**Schritt 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Im Jahr 2024 waren 74.489.400 Personen gesetzlich krankenversichert (125). Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.577.140 Personen ergibt sich somit ein Anteil an GKV-Versicherten in Deutschland von 89,1 % (124, 125). Bezogen auf Schritt 3 ist in der GKV-Zielpopulation von 2.605 bis 3.517 Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD auszugehen.

Die schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulation ist in Tabelle 3-3 zusammengefasst (126).

Tabelle 3-3: Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Untergrenze (InGef-Datenbank)		Weiterer Ansatz (Wallace et al.)		Obergrenze (Uchida et al.)		Quellen
	Prävalenz- rate <sup>a</sup> bzw. Anteil (%)	Anzahl	Prävalenz- rate <sup>a</sup> bzw. Anteil (%)	Anzahl	Prävalenz- rate <sup>a</sup> bzw. Anteil (%)	Anzahl	
1. Gesamtbevölkerung in Deutschland (ab 18 Jahren; Berichtsjahr 2024)	–	69.602.098	–	69.602.098	–	69.602.098	(124, S.1)
2. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD	–	–	–	–	6,3	4.385	(7, S.1) (114, S.2)
3. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	4,2	2.923	5,3	3.689	75 % – 90 %	3.289 – 3.946	(6, S.1) (77, S.2) (122, S.18)
4. Patientinnen und Patienten in der GKV (Berichtsjahr 2024)	89,1 %	2.605	89,1 %	3.288	89,1 %	3.517	(125, S.6) (124, S.1)
a: Prävalenzrate pro 100.000 Personen							

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse nach § 35a SGB V vor.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Eine Änderung der Patientenzahlen der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre ist möglich, kann jedoch aufgrund der gegebenen Unsicherheiten nicht bestimmt werden. Sowohl demografische Entwicklungen – insbesondere der zunehmende Anteil älterer Personen in der Bevölkerung – als auch ein gesteigertes Bewusstsein (Awareness) für die Erkrankung könnten zu einem Anstieg der Fallzahlen führen.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Beträchtlich	2.605 bis 3.517

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD mit Inebilizumab konnte ein Hinweis auf einen beträchtlich Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4B dargestellt. Die Herleitung der Patientenanzahl in der Zielpopulation erfolgte gemäß den Angaben in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

*Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

*In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.*

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert und für die Beschreibung und Charakterisierung der IgG4-RD herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus Fachinformationen sowie aus der „Internationalen Konsensempfehlung zur Versorgung und Behandlung der IgG4-RD“ und aus organspezifischen Leitlinien berücksichtigt.

Für die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 wurden im Rahmen einer ergänzenden Freihandsuche weitere, für die Herleitung der Zielpopulation relevante Publikationen identifiziert. Zudem wurden die Ergebnisse der InGef-Versorgungsdatenstudie herangezogen. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der epidemiologischen Parameter aus der InGef-Versorgungsdatenstudie ist in einem STROSA (Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen) ausführlich dargelegt (122). Anhand der InGef-Datenbank lässt sich eine gegenüber der Gesamtzahl an deutschen Versicherten repräsentative Stichprobe ableiten, sodass sie eine geeignete Grundlage zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz einer seltenen Erkrankung wie IgG4-RD darstellt.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Zahl der gesetzlich krankenversicherten Personen stammen aus den veröffentlichten Statistiken des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) sowie aus dem Bericht zu den gesetzlich Versicherten in Deutschland des Bundesministeriums für Gesundheit.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E 2020. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ*. 369: m1067. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1067>
2. Perugino CA, Stone JH 2020. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol*. 16(12): 702-14. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0500-7>
3. American College of Rheumatology (ACR) 2023. IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Stand: 02.2023. [online] URL: <https://rheumatology.org/patients/igg4-related-disease-igg4-rd> [Abgerufen am: 18.02.2025]
4. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. 2001. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 344(10): 732-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>
5. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. 2003. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 38(10): 982-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>
6. Wallace ZS, Miles G, Smolkina E, et al. 2023. Incidence, prevalence and mortality of IgG4-related disease in the USA: a claims-based analysis of commercially insured adults. *Ann Rheum Dis*. 82(7): 957-62. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2023-223950>
7. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, et al. 2012. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012: 358371. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/358371>
8. Akiyama M, Alshehri W, Ishigaki S, et al. 2024. The immunological pathogenesis of IgG4-related disease categorized by clinical characteristics. *Immunol Med*. 1-13. <http://dx.doi.org/10.1080/25785826.2024.2407224>
9. Herta T, Kersten R, Chang JC, et al. 2022. Role of the IgG4-related cholangitis autoantigen annexin A11 in cholangiocyte protection. *J Hepatol*. 76(2): 319-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.009>

10. European Reference Networks 2025. IgG4-related disease (IgG4-RDs). URL: <https://reconnet.ern-net.eu/disease-igg4/> [Abgerufen am: 21.11.2025]
11. Kotha S, Tritto G, Wong T, et al. 2017. IgG4-related disease: long-term natural history and management of a relapsing multisystem disease entity. *BMJ Case Rep.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-219897>
12. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, et al. 2024. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. *Rheumatol Adv Pract.* 8(2): rkae020. <http://dx.doi.org/10.1093/rap/rkae020>
13. Schirmer JH, Hoyer BF 2019. [IgG4-related disease]. *Dtsch Med Wochenschr.* 144(24): 1726-30. <http://dx.doi.org/10.1055/a-0857-1007>
14. Brito-Zeron P, Kostov B, Bosch X, et al. 2016. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 95(26): e4002. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004002>
15. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. 2015. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7): 1688-99. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39132>
16. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. 2020. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 8(6): 637-66. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640620934911>
17. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2021. S3-Leitlinie Pankreatitis. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0031\\_S3\\_Pankreatitis\\_2022-04\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0031_S3_Pankreatitis_2022-04_01.pdf) [Abgerufen am: 20.02.2025]
18. Lanzillotta M, Vujasinovic M, Lohr JM, et al. 2025. Update on Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *United European Gastroenterol J.* 13(1): 107-15. <http://dx.doi.org/10.1002/ueg2.12738>
19. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2017. S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. URL: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2017/07/s2k-Autoimmune-Lebererkrankungen\\_201711.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2017/07/s2k-Autoimmune-Lebererkrankungen_201711.pdf) [Abgerufen am: 20.02.2025]
20. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2025. Update der S3-Leitlinie „Seltene Lebererkrankungen (LeiSe LebEr) – Autoimmune Lebererkrankungen von der Pädiatrie bis zum Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – Living guideline. Version 3.0. Stand: Oktober 2025. URL: [https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2025/12/Leitlinie\\_LL-AILE-Update\\_20.10.25.pdf](https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2025/12/Leitlinie_LL-AILE-Update_20.10.25.pdf) [Abgerufen am: Oktober 2025]
21. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. 2019. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 68(8): 1356-78. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>
22. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al. 2019. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 26(1): 9-42. <http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.596>
23. Mizushima I, Konishi M, Sanada H, et al. 2021. Serum IgG4 levels at diagnosis can predict unfavorable outcomes of untreated patients with IgG4-related disease. *Sci Rep.* 11(1): 13341. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-92814-8>

24. Ominato J, Oyama T, Cho H, et al. 2019. The natural course of IgG4-related ophthalmic disease after debulking surgery: a single-centre retrospective study. *BMJ Open Ophthalmol.* 4(1): e000295. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2019-000295>
25. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. 2019. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 78(3): 406-12. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603>
26. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. 2017. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther.* 19(1): 262. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1467-x>
27. Pinheiro FAG, Pereira IA, de Souza AWS, et al. 2024. IgG4-related disease-rare but you should not forget it. *Adv Rheumatol.* 64(1): 35. <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-024-00374-y>
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) – Abteilung Fachberatung Medizin 2024. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-127 – Inebilizumab zur Behandlung der Immunglobulin-G4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD). Stand: 06.08.2024 und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V – Vorgang: 2024-B-127 (Inebilizumab). Stand: 12.06.2024.
29. Global Healthy Living Foundation (GHLF) – CreakyJoints 2025. IgG4-Related Disease – Your Guide to IgG4-Related Disease. URL: <https://creakyjoints.org/igg4-rd-guide/#1699396460498-505ffb3b-e9a0> [Abgerufen am: 29.07.2025]
30. Rare Disease Advisor 2024. IgG4-Related Disease (IgG4-RD) – Symptoms. URL: <https://www.rarediseaseadvisor.com/hcp-resource/immunoglobulin-g4-related-disease-signs-symptoms/> [Abgerufen am: 28.09.2024]
31. Wallace ZS, McMahon GA, Hang B, et al. 2023. Assessment of patient-reported symptoms and distress in IgG4-related disease (IgG4-RD): Development, clinical validation, and content validation of the IgG4-RD Symptom Severity Index. *Semin Arthritis Rheum.* 63: 152253. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152253>
32. Moreira JLS, Barbosa SMB, Meneses P, et al. 2023. Gastroenterological Manifestations of Immunoglobulin G Subclass 4-Related Disease-Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. *Life (Basel).* 13(8). <http://dx.doi.org/10.3390/life13081725>
33. Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, et al. 2018. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. *Gastroenterology.* 155(4): 990-1003 e1. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.082>
34. Lohr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, et al. 2022. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 19(3): 185-97. <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-021-00529-y>
35. Zhang W, Stone JH 2019. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol.* 1(1): e55-e65. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30017-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30017-7)
36. Stone JH, Zen Y, Deshpande V 2012. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 366(6): 539-51. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1104650>
37. Kleger A, Seufferlein T, Wagner M, et al. 2015. IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 112(8): 128-35. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2015.0128>

38. Uchida K, Tanaka T, Gershwin ME, et al. 2016. The Geoepidemiology and Clinical Aspects of IgG4-Related Disease. *Semin Liver Dis.* 36(3): 187-99. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1584323>
39. Pieringer H, Parzer I, Wohrer A, et al. 2014. IgG4- related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet J Rare Dis.* 9: 110. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-014-0110-z>
40. Vemulapalli V, Natha C, Shirwaikar Thomas A 2025. Autoimmune Pancreatitis: A Review. *J Clin Med.* 14(9). <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14093076>
41. Katz G, Harvey L, Hernandez-Barco YG, et al. 2025. Defining pancreatic damage and symptom burden in IgG4-related autoimmune pancreatitis: A cross-sectional study of 118 patients from a single-center registry. *Semin Arthritis Rheum.* 73: 152742. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2025.152742>
42. Motor J, Gajewska A, Cienkowski K, et al. 2025. IgG4-related disease – focus on digestive system involvement. *Front Immunol.* 16: 1584107. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1584107>
43. Zimmer V, Lammert F 2015. Acute Bacterial Cholangitis. *Viszeralmedizin.* 31(3): 166-72. <http://dx.doi.org/10.1159/000430965>
44. Wada K, Takada T, Kawarada Y, et al. 2007. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 14(1): 52-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00534-006-1156-7>
45. Navuluri R, Hoyer M, Osman M, et al. 2020. Emergent Treatment of Acute Cholangitis and Acute Cholecystitis. *Semin Intervent Radiol.* 37(1): 14-23. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-3402016>
46. Liu JJ, Sun YM, Xu Y, et al. 2023. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. *World J Gastrointest Surg.* 15(7): 1262-76. <http://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v15.i7.1262>
47. Tanaka A 2019. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Gut Liver.* 13(3): 300-7. <http://dx.doi.org/10.5009/gnl18085>
48. Capecchi R, Giannese D, Moriconi D, et al. 2021. Renal Involvement in IgG4-Related Disease: From Sunlight to Twilight. *Front Med (Lausanne).* 8: 635706. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.635706>
49. Topaz O, Nair R, Mackall JA 1993. Observations of angina and myocardial infarction in constrictive pericarditis. *Int J Cardiol.* 39(2): 121-9. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5273\(93\)90023-a](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5273(93)90023-a)
50. Gujral V, Lopez-Candales A, Abdelhadi R, et al. 2006. Constrictive pericarditis: an unusual clinical entity suggested during dobutamine stress echocardiography. *Int J Cardiol.* 113(2): e58-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.04.022>
51. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, et al. 2010. Pericardial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 85(6): 572-93. <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2010.0046>
52. Peng L, Zhang P, Li J, et al. 2020. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther.* 22(1): 103. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-020-02197-w>
53. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. 2019. IgG4-related periaortitis/periarteritis: An under-recognized condition that is potentially life-threatening. *Mod Rheumatol.* 29(2): 240-50. <http://dx.doi.org/10.1080/14397595.2018.1546367>

54. Both T, Dalm VA, van Hagen PM, et al. 2017. Reviewing primary Sjogren's syndrome: beyond the dryness – From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 14(3): 191-200. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.17718>
55. Basheva-Kraeva YM, Kraev KI, Uchikov PA, et al. 2025. Seronegative Sicca Syndrome: Diagnostic Considerations and Management Strategies. *Life (Basel).* 15(6). <http://dx.doi.org/10.3390/life15060966>
56. Karkhanis VS, Joshi JM 2012. Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Open Access Emerg Med.* 4: 31-52. <http://dx.doi.org/10.2147/OAEM.S29942>
57. Carvajalino S, Reigada C, Johnson MJ, et al. 2018. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review. *BMC Pulm Med.* 18(1): 78. <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-018-0651-3>
58. Pascoe A, Holland AE, Smallwood N 2025. Challenges of symptom management in interstitial lung disease: dyspnea, cough, and fatigue. *Expert Rev Respir Med.* 19(2): 97-106. <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2025.2453657>
59. Xu W, Li Q, Mao Y, et al. 2024. Knowledge, attitude, and practice toward interstitial lung disease among patients: a cross-sectional study. *Front Med (Lausanne).* 11: 1397659. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2024.1397659>
60. Maher TM 2024. Interstitial Lung Disease: A Review. *JAMA.* 331(19): 1655-65. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.3669>
61. Kishaba T 2019. Evaluation and management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respir Investig.* 57(4): 300-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2019.02.003>
62. Zhang X, Wu G, Wang M, et al. 2022. Novel Advances in the Study of IgG4-Related Disease in the Eye and Ocular Adnexa. *Ophthalmic Res.* 65(6): 605-14. <http://dx.doi.org/10.1159/000525955>
63. Majety P, Hennessey JV 2000. Acute and Subacute, and Riedel's Thyroiditis. In: Feingold, K. R., Ahmed, S. F., Anawalt, B., et al., editors: *Endotext.* South Dartmouth (MA). 2000
64. Pandev R, Khan M, Ratheesh V 2023. Riedel's Thyroiditis: Pitfalls in Diagnosis and Subsequent Complications. *Case Rep Endocrinol.* 2023: 9989953. <http://dx.doi.org/10.1155/2023/9989953>
65. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, et al. 2010. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 62(9): 1312-8. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20215>
66. Zala A, Berhane T, Juhlin CC, et al. 2020. Riedel Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 105(9). <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa468>
67. Falhammar H, Juhlin CC, Barner C, et al. 2018. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine.* 60(1): 185-92. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1526-3>
68. Faz-Munoz D, Martin-Nares E, Hernandez-Delgado A, et al. 2023. Comorbidities and causes of hospitalizations in a cohort of IgG4-related disease patients from a single center. *Int J Rheum Dis.* 26(11): 2351-4. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.14802>
69. acis Arzneimittel GmbH 2025. Fachinformation Prednison acis. Stand: Dezember 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013292/prednison-acis> [Abgerufen am: 30.01.2026]
70. acis Arzneimittel GmbH 2025. Fachinformation Prednisolon acis. Stand: Oktober 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013291/prednisolon-acis> [Abgerufen am: 30.01.2026]

71. Wang Y, Jiang J, Peng L, et al. 2025. ABS0650 Economic burden and Quality of Life of IgG4-Related Disease in China: A comparative analysis of three treatment regimens. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 84: 1763-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ard.2025.06.1242>
72. Song Y, Li J, Wu Y 2024. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders. *Signal Transduct Target Ther*. 9(1): 263. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-024-01952-8>
73. Shiozawa S 2025. Pathogenesis of Autoimmunity/Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Cells*. 14(14). <http://dx.doi.org/10.3390/cells14141080>
74. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, et al. 2023. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 24(7). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24076578>
75. Lazar S, Kahlenberg JM 2023. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med*. 74: 339-52. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032611>
76. Olesinska M, Saletra A 2018. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 56(1): 45-54. <http://dx.doi.org/10.5114/reum.2018.74750>
77. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al. 2017. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 17(1): 1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.003>
78. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. 2017. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep*. 7(1): 6195. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06520-5>
79. Lanzillotta M, Ramirez GA, Milani R, et al. 2025. B cell depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 64(4): 2290-4. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keae248>
80. Wallwork R, Harkness T, Fu X, et al. 2019. Early Mortality in IgG4-Related Disease [abstract]. URL: <https://acrabstracts.org/abstract/early-mortality-in-igg4-related-disease/>
81. Lee C, To CH 2023. IgG4-Related Disease: A Concise Review. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology*. 23(01): 25-34. <http://dx.doi.org/10.1142/s2661341723300033>
82. Sanchez-Oro R, Alonso-Munoz EM, Marti Romero L 2019. Review of IgG4-related disease. *Gastroenterol Hepatol*. 42(10): 638-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.08.009>
83. Stone JH, Brito-Zeron P, Bosch X, et al. 2015. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc*. 90(7): 927-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.020>
84. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et al. 2012. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol*. 2012: 259408. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/259408>
85. Kogami M, Abe Y, Ando T, et al. 2023. Performance of classification and diagnostic criteria for IgG4-related disease and comparison of patients with and without IgG4-related disease. *Sci Rep*. 13(1): 2509. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-29645-2>
86. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. 2020. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 79(1): 77-87. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216561>

87. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. 2018. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 70(11): 1671-8. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23543>
88. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna<sup>®</sup> (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.
89. Wu Q, Chang J, Chen H, et al. 2017. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 20(5): 639-46. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13088>
90. Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, et al. 2016. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin Drug Saf*. 15(4): 457-65. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2016.1140743>
91. Koning A, van der Meulen M, Schaap D, et al. 2024. Neuropsychiatric Adverse Effects of Synthetic Glucocorticoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 109(6): e1442-e51. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgad701>
92. Li JX, Cummins CL 2022. Fresh insights into glucocorticoid-induced diabetes mellitus and new therapeutic directions. *Nat Rev Endocrinol*. 18(9): 540-57. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-022-00683-6>
93. Cho JH, Suh S 2024. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia: A Neglected Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 39(2): 222-38. <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2024.1951>
94. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. 2015. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 74(6): 1171-7. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206605>
95. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. 2017. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One*. 12(9): e0183844. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183844>
96. Roche Registration GmbH 2025. Fachinformation MabThera<sup>®</sup> i.v. Stand: Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/002730/mabthera-r-i-v> [Abgerufen am: 07.01.2026]
97. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. 2013. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 62(11): 1607-15. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302886>
98. Rare Disease Advisor 2024. IgG4-Related Disease (IgG4-RD) – Life Expectancy. URL: <https://www.rareiseaseadvisor.com/hcp-resource/immunoglobulin-g4-related-disease-life-expectancy/> [Abgerufen am: 21.11.2025]
99. STADAPHARM GmbH 2025. Fachinformation Azathioprin STADA<sup>®</sup> 75 mg/- 100 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2025. URL: [https://www.stada.de/media/pocddtd4/azathioprin-stada-75-mg-100-mg-filmtabletten\\_202509\\_vero-ff20251104.pdf](https://www.stada.de/media/pocddtd4/azathioprin-stada-75-mg-100-mg-filmtabletten_202509_vero-ff20251104.pdf) [Abgerufen am: 07.01.2026]
100. Roche Registration GmbH 2024. Fachinformation CellCept<sup>®</sup> 250 mg Hartkapseln. Stand: Dezember 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/000093/cellcept-r-250-mg-kapseln> [Abgerufen am: 07.01.2026]
101. Novartis Pharma GmbH 2024. Fachinformation Sandimmun<sup>®</sup> Weichkapseln. Stand: Oktober 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/001861/sandimmun> [Abgerufen am: 07.01.2026]
102. Whittam DH, Tallantyre EC, Jolles S, et al. 2019. Rituximab in neurological disease: principles, evidence and practice. *Pract Neurol*. 19(1): 5-20. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2018-001899>

103. Nowak RJ, Benatar M, Ciafaloni E, et al. 2025. A Phase 3 Trial of Inebilizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 392(23): 2309-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2501561>
104. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. 2019. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 394(10206): 1352-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3)
105. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, et al. 2024. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. *N Engl J Med.* <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2409712>
106. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, et al. 2020. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: successes, failures and future perspectives. *Kidney Int.* 97(5): 885-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.025>
107. Horizon Therapeutics Ireland DAC 2024. Clinical Study Report (CSR): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease. Stand: 06. September 2024 [unveröffentlicht].
108. Gofinopoulou R, Giudicelli V, Manso T, et al. 2023. Delving into Molecular Pathways: Analyzing the Mechanisms of Action of Monoclonal Antibodies Integrated in IMGT/mAb-DB for Myasthenia Gravis. *Vaccines (Basel).* 11(12). <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines11121756>
109. Perugino C, Culver EL, Khosroshahi A, et al. 2023. Efficacy and Safety of Inebilizumab in IgG4-Related Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Rheumatol Ther.* 10(6): 1795-808. <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-023-00593-7>
110. Grasso C, Giaccherio F, Crivellari S, et al. 2023. A Review on The Role of Environmental Exposures in IgG4-Related Diseases. *Curr Environ Health Rep.* 10(3): 303-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s40572-023-00401-y>
111. Beyer G, Schwaiger T, Lerch MM, et al. 2014. IgG4-related disease: a new kid on the block or an old acquaintance? *United European Gastroenterol J.* 2(3): 165-72. <http://dx.doi.org/10.1177/2050640614532457>
112. Hocevar A, Groseelj A, Hawlina G, et al. 2025. The Incidence of IgG4-Related Disease in Slovenia-Single-Centre Experience. *Biomedicines.* 13(9). <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines13092281>
113. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. 2015. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 94(15): e680. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000680>
114. Statistics Bureau of Japan 2009. Current Population Estimates as of October 1, 2009. URL: <https://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/2009np/index.html> [Abgerufen am: 20.11.2025]
115. Wallace ZS, Fu X, Cook C, et al. 2022. Derivation and Validation of Algorithms to Identify Patients With Immunoglobulin-G4-Related Disease Using Administrative Claims Data. *ACR Open Rheumatol.* 4(4): 371-7. <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11405>
116. Rare Disease Advisor 2024. IgG4-Related Disease (IgG4-RD) – Epidemiology. Stand: 01.08.2025. [online] URL: <https://www.rarediseaseadvisor.com/disease-info-pages/immunoglobulin-g4-related-disease-epidemiology/> [Abgerufen am: 19.09.2024]
117. Fernandez-Codina A, Pinilla B, Pinal-Fernandez I, et al. 2021. Performance of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease and clinical phenotypes in a Spanish multicentre registry (REERIGG4). *Rheumatology (Oxford).* 60(1): 217-23. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa247>

118. Fernandez-Codina A, Martinez-Valle F, Pinilla B, et al. 2015. IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry. *Medicine (Baltimore)*. 94(32): e1275. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000001275>
119. Al-Khalili OM, Erickson AR 2018. IgG-4 Related Disease: An Introduction. *Mo Med*. 115(3): 253-6.
120. Wu S, Qin X, Jin Z, et al. 2025. A comprehensive review of IgG4-related pancreatitis: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic advances. *Front Immunol*. 16: 1590902. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1590902>
121. Martinez-Valle F, Fernandez-Codina A, Pinal-Fernandez I, et al. 2017. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 16(2): 168-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.12.008>
122. Amgen GmbH 2026. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) zur InGef-Datenauswertung Prävalenz und Inzidenz – Krankheitslast bei Patienten mit IgG4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-RD) in Deutschland. Data on file.
123. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2025. ICD-10-GM Version 2026 – Systematisches Verzeichnis. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/icd-10-gm/version2025/icd10gm2025syst-pdf\\_zip.html?nn=841246&cms\\_dlConfirm=true&cms\\_calledFromDoc=841246](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/icd-10-gm/version2025/icd10gm2025syst-pdf_zip.html?nn=841246&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=841246) [Abgerufen am: 05.08.2025]
124. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2025. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2024. Datenstand: 20. Juni 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland-absolut-basis-2022.html#:~:text=Table title:%20Seite%20teilen%20Table content:%20header:%20%7C%20Berichts%2D,684%20%7C%20nachrichtlich::%2013%20325%20677%20%7C> [Abgerufen am: 10.11.2025]
125. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf) [Abgerufen am: 20.05.2025]
126. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Zielpopulation von Inebilizumab (Uplizna<sup>®</sup>) zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver IgG4-RD. Data on file.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Inebilizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	kontinuierlich: 1x 300 mg alle 6 Monate i.v.	2,0	1,0	2,0
<b>ZVT: Individualisierte Therapie – Behandlungsmodus nicht ableitbar</b>					
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Inebilizumab in Tabelle 3-5 wurde der Fachinformation entnommen. Inebilizumab ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver IgG4-RD (1).

Da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt, liegt ein kontinuierlicher Therapiebedarf vor. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA werden initiale Induktionsschemata nicht in die Kostenberechnung einbezogen, da diese nur einmal zu Beginn der Behandlung anfallen. Für die langfristige Betrachtung der Jahrestherapiekosten ist allein die Erhaltungstherapie relevant, da nach Behandlungsbeginn in der Regel keine wiederholte Induktion oder Dosisanpassung erforderlich ist (2). Daher werden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten ausschließlich Dosierungen der Erhaltungsphase berücksichtigt. Eine maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation nicht angegeben. In diesem Fall wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Inebilizumab*

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Inebilizumab entspricht laut Fachinformation 300 mg (3 Durchstechflaschen [DSF] je 100 mg) als intravenöse Infusion alle 6 Monate. Die Infusion erfolgt über ca. 90 Minuten. Inebilizumab ist für die kontinuierliche Behandlung bestimmt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nach Auffassung von Amgen existiert weder ein einheitliches noch medizinisch zweckmäßiges Therapieregime für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD (Abschnitt 3.1.2) (3). Somit wird eine

patientenindividuell angepasste Therapie als ZVT zugrunde gelegt (individualisierte Therapie). Die Behandlungen werden zudem off-label verwendet. Folglich sind Behandlungsmodus, Verbrauch und Kosten nicht ableitbar.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Inebilizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	2,0 Tage	300 mg	<b>600 mg</b> 6,0 DSF à 100 mg
<b>ZVT: Individualisierte Therapie – Verbrauch nicht ableitbar</b>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin bzw. Patient und Jahr waren die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Inebilizumab sowie die anhand der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patientin und Patient und Jahr (1).

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Inebilizumab***

Inebilizumab wird als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 300 mg alle 6 Monate angewandt. Dies entspricht 2 Behandlungstagen pro Jahr, an denen jeweils 3 DSF à 100 mg benötigt werden. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 600 mg.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-7 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Inebilizumab (Uplizna®)	100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3 DSF 10 mg/ml 55.913,21 €	52.721,52 € (55.913,21 € - 3.189,92 € <sup>a</sup> - 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>ZVT: Individualisierte Therapie – Kosten nicht ableitbar</b>		
Stand Lauer Taxe: 15.12.2025 a: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Maßgeblich für die Berechnung der Therapiekosten ist der Apothekenverkaufspreis, der sich aus der Arzneimittelpreisverordnung sowie der gesetzlichen Mehrwertsteuer von 19 % ergibt. Die Kostenberechnung erfolgte auf Grundlage der Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels in Abschnitt 3.3.2. Die Arzneimittelpreise wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.12.2025 entnommen. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden gemäß §§ 130 und 130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt. Es wurde ein Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € abgezogen.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Inebilizumab (Uplizna®)***

Inebilizumab zur intravenösen Anwendung ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Packungsgröße von 3 DSF mit je 100 mg in 10 ml erhältlich (1). Nach Abzug des Rabatts für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf den Herstellerabgabepreis und des Apothekenrabatts ergeben sich für die GKV folgende erstattungsrelevante Kosten:

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, 3 DSF): 55.913,21 € - 3.189,92 € - 1,77 € = 52.721,52 €

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1,0	2,0
		Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	1,0	2,0
		Prämedikation mit einem Kortikosteroid z. B. Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg intravenös	1,0	2,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum z. B. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg	1,0	2,0
		Prämedikation mit einem Antipyretikum z. B. Paracetamol 500 mg bis 1.000 mg oral <sup>a</sup>	1,0	2,0
<b>ZVT: Individualisierte Therapie – zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht ableitbar</b>				
a: Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von maximal 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA wird daher eine Dosierung von 500 mg bis 1.000 mg verwendet.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die in Tabelle 3-8 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation von Inebilizumab (1), der Hilfstaxe (4) sowie dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: 4. Quartal 2025) (5). Zusätzliche symptomatische und diagnostische Behandlungen sowie sonstige Pauschalen für die Behandlung einer Patientin bzw. eines Patienten fallen unabhängig von den gewählten Therapien für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet an. Die damit verbundenen Kosten werden daher nicht berücksichtigt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Inebilizumab***

In der Erhaltungsphase wird Inebilizumab alle 6 Monate als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. 90 Minuten angewandt. Pro Behandlungstag fallen Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an. Vor einer Infusion mit Inebilizumab wird eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg intravenös [i.v.]), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg oral) und einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol 500 mg bis 650 mg oral) empfohlen. Nach Beendigung der Infusion mit Inebilizumab sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens eine Stunde auf Infusionsreaktionen hin überwacht werden.

### Herstellung parenteraler Zubereitungen

Die Berechnung der Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen sind aufgrund von dynamischen Verhandlungen in Bezug auf die Hilfstaxe und aufgrund einer Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender und größtenteils nicht in öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten mit hohen Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund werden diese im Folgenden nicht berücksichtigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-8 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	54,90 €
Intravenöse Gabe von Kortikosteroiden Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg	17,83 € bis 20,37 €
Orale Gabe von Antihistaminika Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg	0,15 € bis 0,18 €
Orale Gabe von Antipyretika Paracetamol 500 mg bis 1.000 mg <sup>a</sup>	0,17 € bis 0,33 €
Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt. a: Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von maximal 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA wird daher eine Dosierung von 500 mg bis 1.000 mg verwendet.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation, der Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2025) und dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 4. Quartal 2025) entnommen.

### Prämedikation

Gemäß Fachinformation von Inebilizumab erfolgt eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg i.v.), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg oral) sowie einem fiebersenkenden Mittel (z. B. Paracetamol 500 mg bis 650 mg oral) etwa 30 bis 60 Minuten vor jeder Inebilizumab-Infusion.

***Kortikosteroid***

Für die Berechnung wird Methylprednisolon (Methylprednisolut® 32 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, 3 Stück = 17,83 € sowie Metypred® 125 mg GALEN Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 1 Stück = 20,37 €) als Glukokortikoid-Therapie angenommen. Bei den aus der Lauer-Taxe entnommenen Preisen wurden die Herstellerrabatte sowie Pflichtrabatte der Apotheke (1,77 €) berücksichtigt.

***Antihistaminikum***

Für die Berechnung wird Diphenhydramin (Vivinox Sleep Schlafdragees 25 mg, 20 Stück Packung = 2,98 €, Emesan® Tabletten 50 mg, 50 Stück Packung = 8,77 €) als Antihistaminika-Therapie mit den bestehenden Festbeträgen angenommen.

***Antipyretikum***

Für die Berechnung wird Paracetamol (Paracetamol Heumann 500 mg, 20 Stück Packung = 3,30 €) als Antipyretika-Therapie mit dem bestehenden Festbetrag angenommen.

*Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	109,80 €
		Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg	35,66 € bis 40,74 €
		Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg	0,30 € bis 0,35 €
		Paracetamol 500 mg bis 1.000 mg <sup>a</sup>	0,33 € bis 0,66 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>ZVT: Individualisierte Therapie – Kosten nicht ableitbar</b>			
Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.			
a: Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von maximal 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA wird daher eine Dosierung von 500 mg bis 1.000 mg verwendet.			
Quellen: (5-10)			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Inebilizumab (Uplizna <sup>®</sup> )	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD	105.443,04 €	146,09 € bis 151,55 €	–	105.589,13 € bis 105.594,59 €
<b>ZVT: Individualisierte Therapie – Kosten nicht ableitbar</b>					
a: Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.					
Quelle: (11)					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Inebilizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver IgG4-RD (1) und stellt die erste Zulassung im Anwendungsgebiet dar. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist aufgrund des sich verändernden Behandlungsalgorithmus nicht möglich. Nachfolgend werden daher einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Inebilizumab nehmen, qualitativ diskutiert.

#### **Kontraindikation**

Der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Inebilizumab kontraindiziert ist, ist gering und hat nur einen marginalen Einfluss auf die Versorgungsanteile (1, 12). Kontraindikationen können dem Abschnitt 3.4 entnommen werden.

#### **Therapieabbrüche**

In der Studie MITIGATE wurden Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm mit einer medianen Dauer von 8,9 Monaten behandelt. Im Studienverlauf brachen ca. 8,8 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer die Behandlung mit Inebilizumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (13).

#### **Patientenpräferenzen**

Daten über Patientenpräferenzen, die einen Rückschluss auf die Versorgungsanteile zulassen, liegen nicht vor.

#### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Die Therapie mit Inebilizumab kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, die stationär behandelt werden, gering ist.

Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Inebilizumab ist auf Basis der oben beschriebenen Aspekte nicht möglich.

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

Es ergeben sich keine Änderungen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus, der Dosierung und Dauer der Behandlung wurden der aktuellen Fachinformation von Inebilizumab entnommen (1).

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2025) entnommen und die Jahrestherapiekosten berechnet. Die Identifikation zusätzlicher GKV-Leistungen gemäß der Fachinformation erfolgte auf Grundlage der in der Hilfstaxe sowie im EBM-Katalog beschriebenen abrechnungsfähigen Leistungen. Die monetäre Bewertung der zusätzlich berücksichtigten GKV-Leistungen erfolgte auf Basis des EBM-Katalogs (Stand: 4. Quartal 2025) sowie der Lauer-Taxe.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna<sup>®</sup> (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10739/2024-08-15\\_AM-RL-XII\\_Zilucoplan\\_D-1041\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10739/2024-08-15_AM-RL-XII_Zilucoplan_D-1041_TrG.pdf) [Abgerufen am: 25.04.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO\\_2025-07-17\\_iK\\_2025-11-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf) [Abgerufen am: 18.11.2025]
4. GKV-Spitzenverband 2022. Hilfstaxe – Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2022. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf) [Abgerufen am: 05.06.2025]
5. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2025. URL: <https://ebm.kbv.de/> [Abgerufen am: 12.12.2025]
6. Aristo Pharma GmbH 2017. Fachinformation Emesan® Tabletten. Stand: Mai 2017. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/emesantabletten50mgtablette.pdf> [Abgerufen am: 15.12.2025]
7. Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH 2021. Fachinformation Vivinox® Sleep Schlafdragees. Stand: März 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/004429/vivinox-r-sleep-schlafdragees> [Abgerufen am: 15.12.2025]
8. GALENpharma GmbH 2024. Fachinformation Metypred® 125/250/forte 1000 mg. Stand: September 2024. URL: <https://galenpharma.de/produkt/metypred-forte-galen/> [Abgerufen am: 15.12.2025]
9. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG 2025. Fachinformation Paracetamol HEUMANN 500 mg Tabletten bei Schmerzen und Fieber. Stand: November 2025. URL: [https://www.heumann.de/fileadmin/user\\_upload/produkte/infos/Fachinformation-Paracetamol-500-mg-Heumann-Tabletten.pdf](https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Paracetamol-500-mg-Heumann-Tabletten.pdf) [Abgerufen am: 30.01.2026]
10. mibe GmbH Arzneimittel 2024. Fachinformation Methylprednisolot® 16 mg / -32 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. Stand: Oktober 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021777/methylprednisolot-r-16-mg-32-mg-pulver-und-loesungsmittel-zur-herstellung-einer-injektions-infusionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
11. Amgen GmbH 2025. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Data on file.
12. Amgen Europe B.V. 2025. Uplizna® (Inebilizumab) – European Union Risk Management Plan, Version 3.2. Stand: 31. Oktober 2025.
13. Horizon Therapeutics Ireland DAC 2024. Clinical Study Report (CSR): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease. Stand: 06. September 2024 [unveröffentlicht].

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die Fachinformation von Inebilizumab (Uplizna®) benennt die folgenden Anforderungen (1):

#### **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 NMOSD oder IgG4-RD oder 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)

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).

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Inebilizumab wurde in klinischen Studien bei 72 älteren Patienten ( $\geq 65$  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- $\mu\text{m}$ -Inline-Filter mit geringer Proteinbindung gemäß dem Schema in Tabelle 3-12 mit ansteigender Infusionsrate bis zur vollständigen Gabe (ca. 90 Minuten).

Tabelle 3-12: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Anwendung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel

<b>Verstrichene Zeit (Minuten)</b>	<b>Infusionsrate (ml/Stunde)</b>
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

- 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.

#### ***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, 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 randomisierten kontrollierten Phase (randomised controlled period, 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).

#### *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 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 HIV-Infektion oder Splenektomie, wurden nicht untersucht.

### *Impfungen*

Sämtliche Impfungen sollten gemäß den Impfpfehlungen 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.

### ***Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung***

#### *Natriumgehalt*

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

#### *Polysorbat*

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,1 mg/ml.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

### **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 Kortiko-steroiden oder eine stabile Dosis anderer Immunsuppressiva. Die Teilnehmer begannen ab Woche 4 bis Woche 24 mit einem vordefinierten Ausschleichen der Kortikosteroiden 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 Kortikosteroiden, kann das Infektionsrisiko erhöhen. Die Auswirkungen von Inebilizumab auf B-Zellen und Immunglobuline können noch 6 Monate oder länger nach der Anwendung 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 der Fachinformation).

### **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 Anwendung 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, wurden eine vorübergehende periphere B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet.

In Bezug auf eine Reproduktionstoxizität deuten tierexperimentelle Untersuchungen nicht auf eine direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung hin. Sie haben jedoch eine Verminderung der B-Zellen in der fetalen Leber der Nachkommen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft ist aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Präparats und der Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen mit einer B-Zell-Depletion beim Neugeborenen zu rechnen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die B-Zell-Spiegel bei Säuglingen nach mütterlicher Inebilizumab-Exposition wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Die mögliche Dauer der B-Zell-Depletion bei Säuglingen, die Inebilizumab in utero ausgesetzt waren, ist nicht bekannt. Auch die Auswirkungen der B-Zell-Depletion auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen sind nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Folglich sollten Neugeborene auf eine B-Zell-Depletion hin überwacht werden, und Impfungen mit Lebendvirus-Impfstoffen, wie z. B. Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Impfstoff, sollten so lange verschoben werden, bis sich die B-Zellzahl des Säuglings erholt hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### ***Stillen***

Die Anwendung von Inebilizumab bei stillenden Frauen wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Inebilizumab in die Muttermilch übertritt. Beim Menschen kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zur Ausscheidung von IgG-Antikörpern in die Muttermilch, die bald darauf auf geringe Konzentrationen zurückgeht.

Daher kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Zeit nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Uplizna auch während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Wenn die Patientin jedoch bis in die letzten Monate der Schwangerschaft mit Uplizna behandelt wurde, kann unmittelbar nach der Geburt mit dem Stillen begonnen werden.

### ***Fertilität***

Es liegen nur begrenzte Daten über die Auswirkungen von Inebilizumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit beim Menschen vor. Untersuchungen an Tieren haben jedoch eine verminderte Fruchtbarkeit gezeigt. Die klinische Bedeutung dieser präklinischen Befunde ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3 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.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Inebilizumab entnommen worden:

„Arzneimittel mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (2).

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend, da kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) vorliegt.

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von Inebilizumab (Uplizna®) entnommen (2):

**Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

- Ein **Patientenausweis**

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

Keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

*Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Der Risk-Management-Plan zu Inebilizumab (Uplizna<sup>®</sup>) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Uplizna<sup>®</sup> identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Tabelle 3-13 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und fehlenden Informationen (3).

Tabelle 3-13: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusionsbedingte Reaktionen</li> <li>• Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen</li> </ul>
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virale Reaktivierung und opportunistische Infektionen</li> <li>• Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)</li> <li>• Malignität</li> <li>• Blutkrankheiten, insbesondere Abnahme der B-Zell-Werte bei Föten und Neugeborenen, die während der Schwangerschaft Inebilizumab ausgesetzt waren</li> </ul>
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit bei Patienten <math>\geq 65</math> Jahren</li> <li>• Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Patienten, die gleichzeitig andere Immunsuppressiva erhalten</li> </ul>
Quelle: (3)	

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-14 aufgeführt (3).

Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Infusionsbedingte Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1</li> <li>• PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4</li> <li>• Die Empfehlung, die Behandlung unter der Aufsicht eines Arztes durchzuführen, der Erfahrung mit NMOSD, IgG4-RD oder gMG hat und Zugang zu geeigneter medizinischer Unterstützung zur Behandlung potenziell schwerwiegender Reaktionen wie schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen hat, ist in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten</li> <li>• Empfehlungen zur Verwendung von Prophylaxemedikamenten (Kortikosteroid, Antihistaminikum und Antipyretikum) vor jeder Inebilizumab-Infusion finden Sie in Abschnitt 4.2 und 4.4 der SmPC</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	Keine
Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8</li> <li>• PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4</li> <li>• Die Empfehlung, vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab und regelmäßig während der</li> </ul>	Patientenausweis

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Behandlung sowie nach Absetzen des Arzneimittels bis zur Repletion der B-Zellen ein aktuelles (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Immunglobuline zu erstellen und vor der Behandlung festzustellen, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt, ist in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zum Abbruch der Behandlung im Falle einer schweren opportunistischen Infektion sind in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Virale Reaktivierung und opportunistische Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8</li> <li>• PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4</li> <li>• Die Empfehlung, vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab und regelmäßig während der Behandlung sowie nach Absetzen des Arzneimittels bis zur Repletion der B-Zellen ein aktuelles (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Immunglobuline zu erstellen und vor der Behandlung festzustellen, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt, ist in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</li> <li>• Empfehlungen für HBV-Screening und die Untersuchung auf aktive Tuberkulose sowie Tests auf latente Infektionen vor der Gabe von Inebilizumab sind in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten.</li> <li>• Empfehlungen zum Abbruch der Behandlung im Falle einer schweren opportunistischen Infektion sind in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	Patientenausweis
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.3 und 4.4</li> <li>• PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4</li> <li>• Empfehlungen zur weiteren Abklärung bei ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, einschließlich der Konsultation eines Neurologen, einer MRT-Untersuchung vorzugsweise mit Kontrastmittel, einer Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit auf JCV-DNA sowie der</li> </ul>	Patientenausweis

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Erwägung wiederholter neurologischer Untersuchungen sind in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen zur Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer PML und zum Abbruch der Behandlung bei Bestätigung einer PML sind in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	
Malignität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.3 und 4.4</li> <li>• PL Abschnitt 2</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	Keine
Blutkrankheiten, insbesondere Abnahme der B-Zell-Werte bei Föten und Neugeborenen, die während der Schwangerschaft Inebilizumab ausgesetzt waren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3</li> <li>• Empfehlungen zur Überwachung von Neugeborenen hinsichtlich einer B-Zell-Depletion und zur Nichtgabe von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen vor der Bestätigung der Erholung der B-Zell-Zahlen beim Säugling sind in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6 der SmPC enthalten.</li> <li>• Empfehlungen, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Inebilizumab und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode (mit einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 %) anwenden sollten, sind in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Die Empfehlung, einen qualifizierten Spezialisten zu konsultieren, um zu beurteilen, ob eine schützende Immunantwort aufgebaut wurde, ist in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Sicherheit bei Patienten $\geq 65$ Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.4 und 4.6</li> <li>• PL Abschnitt 2</li> <li>• Empfehlungen, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Inebilizumab und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode (mit einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 %) anwenden sollten, sind in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten.</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	Keine
Patienten, die gleichzeitig andere Immunsuppressiva erhalten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SmPC Abschnitte 4.4 und 4.5</li> <li>• PL Abschnitt 2</li> <li>• Empfehlungen zur Berücksichtigung des Potenzials für verstärkte immunsuppressive Wirkungen bei gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie sind in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 der SmPC enthalten.</li> <li>• Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann.</li> <li>• Rechtsstatus: verschreibungspflichtig</li> </ul>	Keine
Quelle: (3)		

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

Keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

*Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation, der Produktinformation und dem RMP von Inebilizumab (Uplizna<sup>®</sup>) entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

1. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna<sup>®</sup> (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.
2. Amgen Europe B.V. 2026. Produktinformation Uplizna<sup>®</sup> (Inebilizumab). Anhang I bis III. Stand: 17.02.2026. URL: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/uplizna-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf) [Abgerufen am: 03.03.2026]
3. Amgen Europe B.V. 2025. Uplizna<sup>®</sup> (Inebilizumab) – European Union Risk Management Plan, Version 3.2. Stand: 31. Oktober 2025.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-15 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Zur Gewährleistung einer präzisen diagnostischen Abbildung der IgG4-RD hat das National Center for Health Statistics in der Clinical Modification (CM) den ICD-10-CM-Code D89.84 IgG4-related disease eingeführt (1). Allerdings besteht im Rahmen des ICD-10-GM in Deutschland bislang keine Möglichkeit der dezidierten Kodierung (2). Eine Anpassung des ICD-10-GM ist daher notwendig.

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

<b>Num- mer</b>	<b>Bezeichnung der ärztlichen Leistung</b>	<b>Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)</b>	<b>Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)</b>
Nicht zutreffend.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation ist der Februar 2026 (3).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-15, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen*

*Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-15 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2025. National Center for Health Statistics – ICD-10-CM – Diagnosis Code D89.84: IgG4-related disease. URL: <https://icd10cmtool.cdc.gov/?fy=FY2026&query=igg4> [Abgerufen am: 13.01.2026]
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2025. ICD-10-GM Version 2026 – Systematisches Verzeichnis. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/icd-10-gm/version2025/icd10gm2025syst-pdf\\_zip.html?nn=841246&cms\\_dlConfirm=true&cms\\_calledFromDoc=841246](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/icd-10-gm/version2025/icd10gm2025syst-pdf_zip.html?nn=841246&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=841246) [Abgerufen am: 05.08.2025]
3. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna<sup>®</sup> (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.

### **3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben**

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle*

*Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienregis-ters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Inebilizumab (Uplizna<sup>®</sup>) bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt (01.01.2025) erfolgte.

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.