

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (Uplizna[®])

Amgen GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.03.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Inebilizumab aus der Studie MINT	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Anwendung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChE-I	Acetylcholinesterase-Inhibitor
AChR	Anti-Acetylcholin-Rezeptor
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AQP4-IgG	Aquaporin-4-Immunglobulin-G
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBC	Großes Blutbild (complete blood count)
CD19	Cluster of differentiation 19
CTCAE	Allgemeine Toxizitätskriterien für unerwünschte Ereignisse (common terminology criteria for adverse events)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten 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.
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid (glucocorticoid)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
HBcAb	Hepatitis-B-Core-Antikörper (hepatitis-B-core-antibody)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (hepatitis-B-surface-antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
Ig	Immunglobulin
IgG4-RD	Immunglobulin G4-assozierte Erkrankung (immunoglobuline G4-related disease)
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
JCV	John-Cunningham-Virus
KI	Konfidenzintervall
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia gravis Composite
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-QoL-15r	Myasthenia gravis Quality of Life-15, revised
MRT	Magnetresonanztomographie
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders)
OLP	Open-Label-Phase (open-label period)
OR	Odds Ratio
PGIC	Patient Global Impression of Change
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term) nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
QMG	Quantitativer Myasthenia gravis
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (randomized controlled period)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
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
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Inebilizumab
Handelsname:	Uplizna®
ATC-Code:	L04AG10
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42735
Pharmazentralnummer (PZN)	17847166
ICD-10-GM-Code	G70.0 Myasthenia gravis
Alpha-ID	I118117 Autoimmune Myasthenia gravis I81698 Erb-Goldflam-Syndrom I81699 Erb-Oppenheim-Goldflam-Syndrom I75614 Goldflam-Erb-Krankheit I128172 Juvenile Myasthenia gravis I18562 Myasthenia gravis I18566 Myasthenia gravis pseudoparalytica I18565 Myasthenia pseudoparalytica I18563 Myasthenieptose I18567 Myasthenische Bulbärparalyse

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<u>Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)</u> Uplizna wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (siehe Abschnitt 5.1).	10.02.2026	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<u>Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)</u> Uplizna ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit NMOSD indiziert, die Anti-Aquaporin-4-Immunglobulin-G (AQP4-IgG)-seropositiv sind (siehe Abschnitt 5.1).	25.04.2022
<u>Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung (Immunglobuline G4-related disease, IgG4-RD)</u> Uplizna ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver IgG4-RD indiziert (siehe Abschnitt 5.1).	10.11.2025

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	<i>Teilpopulation a)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod alfa oder • Ravulizumab oder • Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder • Zilucoplan oder • Rozanolixizumab^c
	<i>Teilpopulation b)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Rozanolixizumab ^d
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurde die ZVT als Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab bestimmt.</p> <p>d: Entspricht der im Beratungsgespräch vom G-BA bestimmten ZVT.</p>		

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

Inebilizumab (Uplizna[®]) wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind. Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 30.07.2024 stattgefunden.

Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde aufgrund der Weiterentwicklungen des Versorgungsstandards in der vorliegenden Indikation ergänzt. Somit wird von Amgen folgende ZVT zugrunde gelegt:

Teilpopulation a) Für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen: Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Zilucoplan oder Rozanolixizumab

Teilpopulation b) Für Erwachsene mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen: Rozanolixizumab

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Inebilizumab wurde anhand der randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie MINT eingeordnet. Die Dauer der randomisierten kontrollierten Phase (randomized controlled period, RCP) dieser Studie betrug 52 Wochen für die AChR-Antikörper-positive Population und 26 Wochen für die MuSK-Antikörper-positive Population.

Teilpopulation a)

Für die AChR-Antikörper-positive Population zeigte Inebilizumab eine Überlegenheit hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (ohne Rescue-Therapie) (Relatives Risiko [RR]: 2,35; 95 %-Konfidenzintervall [KI] [1,40; 3,30]; p-Wert = 0,0053). Bei 70,9 % der Patientinnen und Patienten, die mit Inebilizumab behandelt wurden, im Vergleich zu 31,6 % im Placebo-Arm, wurde eine entsprechende Verbesserung des MG-ADL erreicht. Es wurde zudem ein deutlicher Vorteil im Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie) festgestellt (RR: 2,79; 95 %-KI [1,38; 4,19]; p-Wert = 0,0127). Unter Behandlung mit Inebilizumab wiesen 55,3 % der Patientinnen und Patienten eine entsprechende Verbesserung im QMG auf, verglichen mit 19,5 % unter Placebo. Bei 53,8 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm trat eine Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie) auf, im Vergleich zu 29,1 % im Placebo-Arm (RR: 1,91; 95 %-KI [1,10; 2,71]; p-Wert = 0,0269).

Bis Woche 52 erlitten 20,0 % der Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab eine Exazerbation (Treatment-policy Strategie), im Vergleich zu 44,1 % im Placebo-Arm (RR: 0,45; 95 %-KI [0,23; 0,67]; p-Wert < 0,0001). Das Risiko, eine Exazerbation zu erleiden, konnte gegenüber Placebo um 60 % gesenkt werden (Zeit bis zur ersten Exazerbation; Hazard Ratio [HR]: 0,40; 95 %-KI [0,23; 0,70]; p-Wert = 0,0011). Die Behandlung mit Inebilizumab verringerte zudem die jährliche Exazerbationsrate signifikant (Rate Ratio: 0,36; 95 %-KI [0,20; 0,64]; p-Wert = 0,0005).

Für den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie ergibt sich ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Inebilizumab (RR: 0,34; 95 %-KI [0,12; 0,55]; p-Wert < 0,0001). Bei 11,6 % der Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab-Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. 34,4 % im Placebo-Arm war eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) oder Plasmapherese bis Woche 52 erforderlich. Das Risiko, eine Rescue-Therapie zu benötigen, wurde unter Inebilizumab gegenüber Placebo um 69 % verringert (Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie; Treatment-policy Strategie; HR: 0,31; 95 %-KI [0,16; 0,62]; p-Wert = 0,0008).

Die Behandlung mit Inebilizumab führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl hospitalisierter Patientinnen und Patienten um mehr als die Hälfte (15 im Vergleich zu 33 Patientinnen und Patienten; RR: 0,44; 95 %-KI [0,19; 0,68]; p-Wert < 0,0001). Es erreichten zudem 60,8 % der Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm bzw. 30,3 % im Placebo-Arm eine sehr starke oder starke Verbesserung im PGIC (RR: 1,90; 95 %-KI [1,12; 2,68]; p-Wert = 0,0245).

Im Rahmen der Studie MINT sind in der AChR-Antikörper-positiven Population keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) (RR: 1,10; 95 %-KI [0,94; 1,29]; p-Wert = 0,2982), schwerwiegenden UE (SUE) (RR: 0,53; 95 %-KI [0,24; 1,17]; p-Wert = 0,1812), schweren UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR: 0,91; 95 %-KI [0,41; 2,00]; p-Wert = 1,0000) und dem Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 2,00; 95 %-KI [0,27; 15,13]; p-Wert = 1,0000) vorhanden. Auch innerhalb der Auswertungen nach SOC/PT traten keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte auf.

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

Teilpopulation b)

In der MuSK-Antikörper-positiven Population zeigte Inebilizumab hinsichtlich Exazerbationen und myasthene Krisen (Treatment-policy Strategie) einen wesentlichen Behandlungsvorteil. Es trat bis Woche 26 bei 12,5 % der Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Inebilizumab und bei 45,8 % im Placebo-Arm eine Exazerbation auf (Odds Ratio [OR]: 0,15; 95 %-KI [0,03; 0,70]; p-Wert = 0,0128). Der Vorteil weist in Richtung eines dramatischen Effekts. Das Risiko, eine Exazerbation zu erleiden, konnte im Vergleich zum Placebo-Arm um 79 % gesenkt werden (Zeit bis zur ersten Exazerbation; HR: 0,21; 95 %-KI [0,06; 0,79]; p-Wert = 0,0204). Die Behandlung mit Inebilizumab verringerte zudem die jährliche Exazerbationsrate signifikant (Rate Ratio: 0,14; 95 %-KI [0,04; 0,55]; p-Wert = 0,0048).

Eine Rescue-Therapie erhielten 4,2 % der Patientinnen und Patienten unter Inebilizumab-Behandlung und 25,0 % im Placebo-Arm, womit ein deutlicher numerischer Vorteil zugunsten von Inebilizumab besteht (OR: 0,15; 95 %-KI [0,02; 1,32]; p-Wert = 0,0590). Zudem war das Risiko, eine Rescue-Therapie zu benötigen, unter der Behandlung mit Inebilizumab um 83 % niedriger als unter Placebo (Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie; Treatment-policy Strategie; HR: 0,17; 95 %-KI [0,02; 1,45]; p-Wert = 0,1054). Es wurden im Inebilizumab-Arm nur halb so viele Patientinnen und Patienten hospitalisiert wie im Placebo-Arm (3 im Vergleich zu 6 Patientinnen und Patienten; OR: 0,45; 95 %-KI [0,10; 2,10]; p-Wert = 0,3170).

Des Weiteren ergaben sich in der MuSK-Antikörper-positiven Population keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten der UE (RR: 1,12; 95 %-KI [0,79; 1,62],

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

p-Wert = 0,7400), SUE (RR: 2,00; 95 %-KI [0,28; 14,76]; p-Wert = 1,000), schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) (RR: 1,00; 95 %-KI [0,19; 5,35]; p-Wert = 1,000) und dem Therapieabbruch aufgrund von UE (RR: 3,00; 95 %-KI [0,26; 35,84]; p-Wert = 1,0000). Innerhalb der UE nach SOC/PT trat lediglich bei der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt auf (RR: 4,00; 95 %-KI [1,10; 15,69]; p-Wert = 0,0723).

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

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Teilpopulation a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Ja
	Teilpopulation b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Inebilizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG liegt gegenüber der ZVT keine direktvergleichende, randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial, RCT) vor. Daher wurde die randomisierte, placebokontrollierte Zulassungsstudie MINT (Evidenzlevel Ib) als best-verfügbare Evidenz herangezogen, um den Zusatznutzen von Inebilizumab für die AChR-Antikörper-positive und die MuSK-Antikörper-positive Population einzuordnen. Unter Berücksichtigung des Evidenzlevels der herangezogenen Nachweise, der hohen Qualität der betrachteten Studie und der Validität der patientenrelevanten Endpunkte wären die Aussagen zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens hinsichtlich ihrer Aussagesicherheit als Hinweis einzustufen. Bei Endpunkten mit deutlichen Behandlungseffekten kann auch anhand einer placebokontrollierten Studie von einem Vorteil gegenüber dem Versorgungsstandard ausgegangen werden. Die Aussagesicherheit der Nachweise beschränkt sich hierdurch auf einen **Anhaltspunkt**.

Eine stabile Remission sowie die Vermeidung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen und der Erhalt bzw. die Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten sind die primären Ziele bei der Behandlung der hochaktiven gMG. In der MINT-Studie zeigte sich bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG unter der Behandlung mit Inebilizumab über 52 Wochen gegenüber Placebo eine deutliche Verbesserung der funktionellen Einschränkungen (MG-ADL), der Muskelkraft (QMG) sowie des MGC-Scores. Die Therapie führte zu einer klinisch relevanten Symptomreduktion und deutlichen Steigerung der Alltagsfunktionen. Darüber hinaus wurde die Häufigkeit und das Risiko von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen um 60 % gegenüber Placebo gesenkt und Exazerbationen traten zudem wesentlich später auf. Das Risiko, eine Rescue-Therapie (IVIg oder Plasmapherese) zu erhalten, verringerte sich um 69 % gegenüber Placebo. Es konnte zudem eine deutliche Reduktion von Hospitalisierungen erreicht werden. Auch die patientenberichteten Ergebnisse des PGIC belegten einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des individuell empfundenen Gesundheitszustands. Insgesamt resultiert für die AChR-Antikörper-positive Population ein **erheblicher Vorteil** in der Nutzendimension Morbidität.

In der MINT-Studie zeigten Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG trotz kleiner Stichprobe und 26-wöchiger Beobachtungsdauer signifikante Behandlungseffekte hinsichtlich Exazerbationen und myasthener Krisen. Unter Inebilizumab wurde das Risiko von Exazerbationen um 79 % gegenüber Placebo reduziert und deren Auftreten zudem deutlich verzögert. Dieser Vorteil weist in Richtung eines dramatischen Effekts. Für den Erhalt einer Rescue-Therapie ergab sich ein deutlicher numerischer Vorteil (Risikoreduktion um 83 % gegenüber Placebo) zugunsten von Inebilizumab. Es konnte auch für diese Population eine Verringerung der Hospitalisierungen erreicht werden. Weitere Endpunkte zeigten keine statistisch signifikanten Effekte, was auf die geringe Fallzahl und damit eingeschränkte statistische Aussagekraft zurückzuführen ist. Zusammenfassend resultiert für die MuSK-Antikörper-positive Population ein **beträchtlicher Vorteil** in der Nutzendimension Morbidität.

In der Studie MINT wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patientenberichteten Fragebogens MG-QoL-15r zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands sowie krankheitsspezifischer Einschränkungen bei gMG untersucht. Zusammenfassend lässt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich ableiten, dass ein Zusatznutzen in der Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität formal nicht belegt ist.

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

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

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Morbidität			
Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 2,35 [1,40; 3,30] 0,0053	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 6 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 2,79 [1,38; 4,19] 0,0127	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Myasthenia gravis Composite (MGC)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung des MGC um ≥ 8 Punkte (keine Rescue-Therapie)	AChR-AK+	RR: 1,91 [1,10; 2,71] 0,0269	AChR-AK+: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Exazerbationen und myasthene Krisen			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Exazerbationen (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	RR: 0,45 [0,23; 0,67] < 0,0001	AChR+ und MuSK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR: 0,15 [0,03; 0,70] 0,0128	
Zeit bis zur ersten Exazerbation (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	HR: 0,40 [0,23; 0,70] 0,0011	
	MuSK-AK+	HR: 0,21 [0,06; 0,79] 0,0204	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo
Jährliche Exazerbationsrate (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	Rate Ratio: 0,36 [0,20; 0,64] 0,0005	
	MuSK-AK+	Rate Ratio: 0,14 [0,04; 0,55] 0,0048	
Rescue-Therapien			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rescue-Therapie	AChR-AK+	RR: 0,34 [0,12; 0,55] < 0,0001	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR: 0,15 [0,02; 1,32] 0,0590	
Zeit bis zur ersten Rescue-Therapie (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	HR: 0,31 [0,16; 0,62] 0,0008	MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	HR: 0,17 [0,02; 1,45] 0,1054	
Hospitalisierung			
Hospitalisierung (Treatment-policy Strategie)	AChR-AK+	RR: 0,44 [0,19; 0,68] < 0,0001	AChR-AK+: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen MuSK-AK+: Zusatznutzen nicht belegt
	MuSK-AK+	RR: n. b. OR: 0,45 [0,10; 2,10] 0,3170	
Patient Global Impression of Change (PGIC)			
Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verbesserung im PGIC (Composite Strategie; Kategorien: sehr stark verbessert oder stark verbessert)	AChR-AK+	RR: 1,90 [1,12; 2,68] 0,0245	AChR-AK+: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Sicherheitsrelevante Endpunkt^a			
Gesamtraten			
UE	AChR-AK+	RR: 1,10 [0,94; 1,29] 0,2982	Kein zusätzlicher Schaden
	MuSK-AK+	RR: 1,12 [0,79; 1,62] 0,7400	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkte	Population	Inebilizumab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen gegenüber Placebo	
SUE	AChR-AK+	RR: 0,53 [0,24; 1,17] 0,1812	Kein zusätzlicher Schaden	
	MuSK-AK+	RR: 2,00 [0,28; 14,76] 1,000		
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	AChR-AK+	RR: 0,91 [0,41; 2,00] 1,0000		
	MuSK-AK+	RR: 1,00 [0,19; 5,35] 1,000		
Therapieabbruch aufgrund von UE	AChR-AK+	RR: 2,00 [0,27; 15,13] 1,0000		
	MuSK-AK+	RR: 3,00 [0,26; 35,84] 1,0000		
UE nach SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten insgesamt und bei ≥ 1 % in einem der beiden Behandlungsarmen auftraten				
k. A. ^b	AChR-AK+	k. A. ^b		Kein zusätzlicher Schaden
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	MuSK-AK+	RR: 4,00 [1,10; 15,69] 0,0723		
<p>In dieser Tabelle sind ausschließlich entsprechende Ergebnisse der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für die sicherheitsrelevanten Endpunkte nach SOC/PT dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Unterschied (anhand des p-Wertes oder anhand des KI) zwischen den Behandlungen ergab. Ausnahme bildet die Ergebnisse zu den Endpunkten „Rescue-Therapien“ und „Hospitalisierung“ für die MuSK-Antikörper-positive Population, welche aufgrund ihres deutlichen numerischen Vorteils ergänzend gezeigt werden.</p> <p>a: Für die sicherheitsrelevanten Endpunkte liegt bei einem $RR > 1$ potenziell ein Schaden vor, für $RR < 1$ liegt potenziell ein Zusatznutzen vor, falls sich ein statistisch signifikanter Unterschied ergab.</p> <p>b: In der AChR-Antikörper-positiven Population zeigt sich für keine SOC und kein PT ein statistisch signifikanter Unterschied (anhand des p-Wertes oder anhand des KI) zwischen den Behandlungen.</p>				

Inebilizumab stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet (Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für Erwachsene mit hochaktiver gMG) eine zusätzliche Therapieoption dar. Die Behandlung trägt zur Deckung eines weiterhin bestehenden therapeutischen Bedarfs bei – insbesondere bei Patientinnen und Patienten, bei denen unter den derzeit verfügbaren Behandlungen keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird. Inebilizumab besitzt einen zielgerichteten und krankheitsmodifizierenden Wirkmechanismus und stellt eine sichere und gut verträgliche Immuntherapie dar. Auf Grundlage der vorliegenden Daten aus der MINT-Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zeigt sich eine anhaltende Krankheitskontrolle sowie eine Vermeidung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen bei Patientinnen und Patient mit hochaktiver gMG.

Zusammenfassend zeigt Inebilizumab in der Population der AChR-Antikörper-positiven gMG nach 52 Wochen folgende Vorteile auf:

- Deutliche Reduktion der Symptomlast und Verbesserung der funktionellen Beeinträchtigungen.
- Erhebliche Senkung des Risikos für Exazerbationen bzw. myasthene Krisen um 60 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten.
- Wesentliche Risikoreduktion um 69 %, eine Rescue-Therapie (IVIg oder Plasmapherese) zu benötigen.
- Erhebliche Verringerung von Hospitalisierungen.

Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG lassen sich für Inebilizumab nach 26 Wochen folgende Vorteile ableiten:

- Erhebliche Senkung des Risikos für Exazerbationen bzw. myasthene Krise um 79 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten.
- Deutlicher numerischer Vorteil für die Risikoreduktion um 83 %, eine Rescue-Therapie (IVIg oder Plasmapherese) zu erhalten.

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

Mangels direktvergleichender RCT gegenüber der ZVT wird ein Zusatznutzen von Inebilizumab auf Grundlage der gegenüber Placebo beobachteten erheblichen bzw. in Richtung eines dramatischen Effekts weisenden Vorteile angenommen, jedoch als nicht quantifizierbar bewertet. Für die AChR-Antikörper-positive Population zeigen sich deutliche Verbesserungen in mehreren Endpunkten, für die MuSK-Antikörper-positive Population insbesondere bei der Vermeidung von Exazerbationen und myasthenen Krisen. Diese Behandlungseffekte lassen sich aufgrund der MINT-Studie nicht gegenüber der ZVT quantifizieren. Zusammenfassend ist der Zusatznutzen von Inebilizumab gemäß § 5 Absatz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung, Therapieziel und Studiengröße in beiden Populationen als **nicht quantifizierbar** einzustufen.

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

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

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

Inebilizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind. Die Zielpopulation umfasst somit gMG-Patientinnen und -Patienten ab 18 Jahren mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere (inkl. therapierefraktärer Fälle) und einem positiven Antikörperstatus für AChR oder MuSK, bei denen trotz bestehender Standardtherapie keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird.

Die gMG ist eine chronische, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper gegen Zielstrukturen wie AChR oder MuSK die neuromuskuläre Signalübertragung beeinträchtigen. Das Leitsymptom der Erkrankung ist die belastungsabhängige Muskelschwäche mit einer typischen Verschlechterung der Symptome bei körperlicher Anstrengung im Tagesverlauf und Besserung nach Ruhephasen, häufig begleitet von Fatigue. Eine besonders schwere Komplikation der gMG ist die myasthene Krise. Sie ist durch eine akute und lebensbedrohliche Verschlechterung der Muskelschwäche gekennzeichnet, die vor allem die Atem- und Schluckmuskulatur betrifft.

Gemäß S2k-Leitlinie basiert die Diagnosestellung der gMG auf einer Kombination klinischer Untersuchungen, serologischer und elektrophysiologischer Tests sowie bildgebender Verfahren. Der Nachweis von Myasthenie-spezifischen Autoantikörpern, insbesondere gegen AChR oder MuSK, besitzt eine hohe diagnostische Aussagekraft. Gemäß der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie kann die gMG anhand ihrer Krankheitsaktivität bzw. Krankheitschwere in mild bis moderat und in hochaktiv (inkl. therapierefraktärer Fälle) eingeteilt werden. Bei milder bis moderater Krankheitsaktivität erfolgt die Behandlung in der Regel mit einer Standardtherapie aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) und/oder Immunsuppressiva. Bei hoher Krankheitsaktivität ist dagegen meist eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie erforderlich.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patientinnen und Patienten mit gMG und hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere weisen trotz Fortschritten in den Behandlungsoptionen weiterhin einen ungedeckten medizinischen Bedarf auf. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hochaktiver gMG können die etablierten Ansätze einer Zusatzbehandlung zur Standardtherapie an ihre Grenzen stoßen. Da eine hochaktive gMG in eine potenziell lebensbedrohliche Krise fortschreiten kann, sind schnell wirksame, sichere Therapieoptionen von entscheidender Bedeutung. Bisher verfügbare Therapien wie Komplementinhibitoren und neonataler Fc-Rezeptor (FcRn)-Modulatoren adressieren primär die schädlichen Effekte bereits gebildeter Autoantikörper – beide Strategien greifen jedoch nicht in die kontinuierliche Produktion der Autoantikörper ein.

Therapierefraktäre gMG-Patientinnen und -Patienten sprechen nur unzureichend auf die Therapie an und leiden weiterhin unter einer hohen Symptomlast, die mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht und ein erhöhtes Risiko für myasthene Krisen darstellt. Besonders häufig betroffen sind hierbei Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die durch einen schweren Verlauf mit ausgeprägter bulbärer Symptomatik gekennzeichnet sind. Während bei der AChR-Antikörper-positiven gMG trotz bestehender Zusatzbehandlungen weiterhin ein medizinischer Bedarf vorliegt, ist der Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG aufgrund der deutlich geringeren Anzahl zugelassener Therapieoptionen besonders ausgeprägt.

Bei der Wahl einer Zusatzbehandlung zur Standardtherapie der gMG spielen neben Wirksamkeit und Sicherheit auch eine geringe Belastung durch die Therapie für die Patientinnen und Patienten eine wichtige Rolle. Derzeit verfügbare Zusatzbehandlungen erfordern unterschiedliche Behandlungsintervalle, die von täglich bis hin zu maximal alle 2 Monate reichen. Hinzu kommt, dass bei einigen Wirkstoffen patientenindividuelle Pausenintervalle erforderlich sind. Diese gehen mit Unsicherheiten in der klinischen Wirksamkeit einher, da ein neuer Behandlungszyklus in der Regel erst begonnen wird, wenn bereits eine klinische Verschlechterung aufgetreten ist.

Inebilizumab kann in der vorliegenden Indikation einen therapeutischen Bedarf decken, insbesondere in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG. Die Depletion von Cluster of differentiation 19 (CD19)-positiven B-Zellen stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der zielgerichtet und krankheitsmodifizierend in den immunpathologischen Krankheitsprozess eingreift. Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffklassen, reduziert die Eliminierung der B-Zellen die Produktion pathogener Autoantikörper. Es liegen Vorteilen zur Verbesserung der funktionellen Fähigkeiten, der Verringerung von Exazerbationen bzw. myasthenen Krisen und der Reduktion benötigter Rescue-Therapien sowie weniger Hospitalisierungen basierend auf der Studie MINT vor, bei gleichzeitig günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Inebilizumab wird in einem definierten Behandlungsmodus nur halbjährlich angewendet und bietet im Vergleich zu bestehenden Therapien eine geringe therapiebedingte Belastung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Teilpopulation a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	6.355 bis 26.473
	Teilpopulation b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	397 bis 3.060
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	<i>Teilpopulation a)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	<i>Teilpopulation a)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Nicht quantifizierbar	6.355 bis 26.473
	<i>Teilpopulation b)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	<i>Teilpopulation b)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Nicht quantifizierbar	397 bis 3.060
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Teilpopulation a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	105.589,13 € bis 105.594,59 €
	Teilpopulation b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	105.589,13 € bis 105.594,59 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	<i>Teilpopulation a)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Efgartigimod alfa i.v. (Vyvgart)	<i>Teilpopulation a)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	56.193,32 € bis 415.830,57 €
		Efgartigimod alfa s.c. (Vyvgart)		55.887,92 € bis 413.570,61 €
		Ravulizumab (ULTOMIRIS)		301.912,98 €
		Eculizumab (Soliris) ^b		505.527,53 € bis 674.036,70 €
		Zilucoplan (Zilbrysq [®])		292.271,40 €
		Rozanolixizumab (Rystiggo [®])		264.459,98 € bis 509.330,33 €
	<i>Teilpopulation b)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Rozanolixizumab (Rystiggo [®])	<i>Teilpopulation b)</i> Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	264.459,98 € bis 509.330,33 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Obwohl die Zulassung von Eculizumab nicht explizit einen Zusatz zur Standardtherapie beschreibt, geht der G-BA davon aus, dass auch Eculizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie eingesetzt wird.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Anforderungen an die Diagnostik

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) oder IgG4-RD oder generalisierte Myasthenia gravis (gMG) erfahrenen Arztes eingeleitet werden, der Zugang zu entsprechender medizinischer Versorgung hat, um mögliche schwerwiegende Reaktionen, wie z. B. schwere infusionsbedingte Reaktionen, unter Kontrolle zu bringen.

Der Patient sollte während und für mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf Infusionsreaktionen hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Untersuchungen vor der ersten Dosis von Inebilizumab

Vor Beginn der Behandlung sollten folgende Tests durchgeführt werden:

- Quantitative Serumimmunglobuline, B-Zellzahl und großes Blutbild (complete blood count, CBC) einschließlich Differentialblutbild (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)
- Hepatitis-B-Virus (HBV)-Screening (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)
- Hepatitis-C-Virus (HCV)-Screening und -Behandlung, die vor Einleitung der Behandlung mit Inebilizumab begonnen wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- Untersuchung auf aktive Tuberkulose und Test auf latente Infektion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Wird vermutet, dass ein Verlust der Wirksamkeit auf Immunogenität zurückzuführen ist, sollte der Arzt die B-Zellzahl als direktes Maß für die klinischen Auswirkungen verfolgen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer***Dosierung******Anfangsdosen***

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

Erhaltungsdosen

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

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

Verspätete oder ausgelassene Dosen

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

Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen***Infektionsbewertung***

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

Erforderliche Prämedikation

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

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

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

Nieren- und Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

Die Durchstechflaschen aufrecht lagern.

Die zubereitete Lösung wird intravenös über eine Infusionspumpe angewendet, und zwar über eine intravenöse Infusionsleitung mit einem sterilen 0,2- oder 0,22- μm -Inline-Filter mit geringer Proteinbindung gemäß dem Schema in Tabelle 1-13 mit ansteigender Infusionsrate bis zur vollständigen Gabe (ca. 90 Minuten).

Tabelle 1-13: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Anwendung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel

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

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

Gegenanzeigen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwere aktive Infektion, einschließlich aktiver chronischer Infektionen wie Hepatitis B
- Aktive oder unbehandelte latente Tuberkulose
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) in der Anamnese
- Stark immunsupprimierter Zustand
- Aktive Malignome

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeit

Inebilizumab kann infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen; diese können Kopfschmerzen, Übelkeit, Somnolenz, Dyspnoe, Fieber, Myalgie, Hautausschlag, Palpitationen und andere Symptome umfassen. Infusionsbedingte Reaktionen traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf, wurden aber auch bei nachfolgenden Infusionen beobachtet. Obgleich selten, traten in klinischen Studien mit Inebilizumab schwere Infusionsreaktionen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor der Infusion

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 – 125 mg intravenös oder gleichwertig), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 – 50 mg oral oder gleichwertig) und einem fiebersenkenden Mittel (z. B. Paracetamol 500 – 650 mg oral oder gleichwertig) sollte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Während der Infusion

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Nach der Infusion*

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

Infektionen

Entsprechend dem Wirkmechanismus der B-Zell-Depletion führt Inebilizumab zu einer Verringerung der Lymphozytenzahl und der Ig-Spiegel im peripheren Blut. Auch über eine Verringerung der Neutrophilenzahl wurde berichtet. Daher kann Inebilizumab die Infektionsanfälligkeit erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab (d. h. innerhalb von 6 Monaten) müssen ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild, gemacht und Immunglobuline bestimmt werden. Es wird empfohlen, das große Blutbild (einschließlich Differentialblutbild) und die Immunglobuline auch während und nach Absetzen der Behandlung bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Vor jeder Infusion von Inebilizumab ist zu bewerten, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt. Im Falle einer Infektion muss die Infusion von Inebilizumab so lange verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Symptomen einer Infektion unverzüglich an ihren Arzt wenden. Ein Behandlungsabbruch ist zu erwägen, wenn ein Patient eine schwere opportunistische Infektion oder wiederkehrende Infektionen entwickelt und die Ig-Werte auf eine geschwächte Immunabwehr hinweisen.

Zu den häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten NMOSD-Patienten während der RCP und der Open-Label-Phase (OLP) berichtet wurden, gehörten Harnwegsinfektion (26,2 %), Nasopharyngitis (20,9 %), Infektion der oberen Atemwege (15,6 %), Grippe (8,9 %) und Bronchitis (6,7 %). Bei IgG4-RD waren in der RCP und OLP die häufigsten Infektionen, die von mit Inebilizumab behandelten Patienten berichtet wurden, Infektion der oberen Atemwege (10,7 %), Nasopharyngitis (9,8 %), Harnwegsinfektion (8,9 %) und Grippe (6,3 %). Bei gMG waren in der RCP und OLP die häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten Patienten berichtet wurden, Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektion der oberen Atemwege (6,9 %).

Hepatitis B-Virus-Reaktivierung

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

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 Humanes Immundefizienzvirus (HIV)-Infektion oder Splenektomie, wurden nicht untersucht.

Impfungen

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

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

B-Zell-Repletionszeit

Die Zeit bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen nach der Anwendung von Inebilizumab ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Schwangerschaft

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

Malignome

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko einer malignen Erkrankung erhöhen. Die derzeitigen Daten scheinen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignome hinzudeuten; Ein mögliches Risiko für die Entwicklung solider Tumoren kann jedoch derzeit nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

Impfungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen nach einer Inebilizumab-Therapie wurden nicht untersucht. Die Reaktion auf eine Impfung könnte beeinträchtigt sein, wenn die B-Zellen erschöpft sind. Es wird empfohlen, dass die Patienten erforderliche Impfungen vor Beginn der Inebilizumab-Therapie abschließen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Immunsuppressiva

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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