

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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

### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Inebilizumab

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

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

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

## Ergebnisse

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

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

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

### *Vom pU vorgelegte Evidenz*

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

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

#### *Studie SAKuraStar zu Satralizumab*

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

*Adjustierter indirekter Vergleich*

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

**Keine Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe**

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

**Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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

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

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

Tabelle 3: Inebilizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.