

## **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 12.03.2026 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Immunglobulin G4-assoziiierter Erkrankung (IGg4-RD), für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt.

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, b, c</sup>
Erwachsene mit aktiver IgG4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt <sup>d</sup>	individualisierte Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glukokortikoiden (als Erhaltungstherapie)</li> <li>▪ Rituximab<sup>e</sup> (nur für Patientinnen und Patienten, für die eine alleinige Glukokortikoidtherapie nicht mehr in Frage kommt)</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Möglichkeit zur Therapieoptimierung besteht.</p> <p>c. Die kurzzeitige Behandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden im Rahmen einer Schubtherapie soll, sofern angezeigt, in beiden Armen einer Studie angeboten werden. Darüber hinaus wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie zur Behandlung des jeweiligen Organbefalls bzw. der klinischen Manifestation in beiden Studienarmen erfolgt.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass Inebilizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll.</p> <p>e. Zur Behandlung der IgG4-RD bei Patientinnen und Patienten, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt und für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist, sind keine Arzneimittel explizit zugelassen. In den Therapieempfehlungen wird insbesondere Rituximab als Therapieoption für diese Patientinnen und Patienten aufgeführt [2]. Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V sollte insbesondere Rituximab bei Patientinnen und Patienten zum Remissionserhalt und bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive, insbesondere bei Multiorganbeteiligung, in Betracht gezogen werden, bei denen eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist. Eine nicht, oder unzureichend behandelte IgG4-RD kann, je nach Schweregrad und Ausprägung, zu erheblichen Organschäden führen. Der Einsatz von nicht zugelassenen Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt und bei denen eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist, ist medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der pU folgt nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Aus Sicht des pU liegen für die Versorgung der IgG4-RD derzeit keine etablierten Behandlungsempfehlungen vor. Die Behandlung erfolge im Rahmen ärztlicher Einzelfallentscheidungen unter ausschließlicher off-label-Anwendung von Arzneimitteln. Nach Auffassung des pU lässt sich auf Grundlage der Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Zitierung der Verfahrensordnung des G-BA für die Erhaltungstherapie der IgG4-RD weder ein einheitliches noch ein medizinisch zweckmäßiges Therapieregime identifizieren. Der pU benennt daher eine patientenindividuell angepasste Therapie (individualisierte Therapie), welche nicht näher

spezifiziert werden kann, als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU sieht Glukokortikoide aufgrund ihrer begrenzten Wirksamkeit als Erhaltungstherapie sowie der limitierten Anwendungsdauer infolge schwerwiegender Nebenwirkungen und der potenziellen Verschlechterung bestehender Komorbiditäten als keine geeignete Therapie zur Remissionserhaltung an. Zudem besäßen Glukokortikoide keine Zulassung und nur begrenzte Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bezüglich der Anwendung von Rituximab als Erhaltungstherapie kritisiert der pU i) die fehlende Zulassung im Anwendungsgebiet, ii) eine limitierte Evidenz, wodurch Angaben zur Wirksamkeit mit großer Unsicherheit behaftet seien, iii), dass Rituximab nur eingeschränkt zur Vermeidung von Rezidiven beitrage und iv), dass ein Risiko für Immunogenität mit Wirkverlust und teils schweren infusionsbedingten Überempfindlichkeitsreaktionen bestehe.

Die Argumentation des pU ist nicht sachgerecht. Die zu bewertende Fragestellung der Nutzenbewertung umfasst Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt. Gemäß Leitlinien und der Beteiligung von Fachgesellschaften zu Fragen der Vergleichstherapie sind für diese Patientinnen und Patienten vorrangig Glukokortikoide als Erhaltungstherapie angezeigt. Dies trifft insbesondere auf Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive, bspw. bei Multiorganbeteiligung, erhöhten IgG4-Spiegeln und rezidivierter Erkrankung, zu. Darüber hinaus sollte Rituximab als typischer steroideinsparender Wirkstoff in Betracht gezogen werden, wenn für die Patientinnen und Patienten eine alleinige Glukokortikoid-Therapie nicht mehr in Frage kommt (bspw. bei Resistenzen oder Intoleranzen). Davon unbenommen ist die Anwendung von Glukokortikoiden bei IgG4-RD von der Zulassung umfasst und der Einsatz von Rituximab als Off-Label-Use durch den G-BA entsprechend begründet.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird 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**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine Studie zum direkten Vergleich von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU sucht nach RCTs ohne Einschränkung auf die zweckmäßige Vergleichstherapie mit der Begründung, dass für die langfristige Behandlung der IgG4-RD mit Ausnahme von Inebilizumab keine zweckmäßige Therapiemöglichkeit zur Verfügung stehe. Er identifiziert die Zulassungsstudie MITIGATE zum Vergleich von Inebilizumab versus Placebo. Gemäß Angaben des pU wurde in der Studie eine individualisierte Therapie umgesetzt, indem die Patientinnen

und Patienten zu Studienbeginn eine Induktionstherapie mit hochdosierten Glukokortikoiden erhielten, die schrittweise reduziert wurden und darüber hinaus die Behandlung von IgG4-RD-Schüben möglich war.

### ***Studie MITIGATE***

Die Studie MITIGATE ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich einer Behandlung von Inebilizumab mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD. Die Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn (Screening) einen aktuellen oder kürzlich aufgetretenen IgG4-RD-Schub, der den Beginn oder die Fortsetzung einer Glukokortikoidtherapie erfordert. Die Patientinnen und Patienten mussten vor Randomisierung für mindestens 3 Wochen, jedoch maximal 8 Wochen mit Glukokortikoiden für den IgG4-RD-Schub behandelt werden und bis 1 Tag vor Randomisierung auf eine Glukokortikoiddosis von 20 mg/Tag zur Behandlung des Schubs eingestellt werden. Ab Randomisierung und parallel zur Gabe von Inebilizumab und Placebo wurden die Glukokortikoide zur Behandlung des IgG4-RD-Schubs schrittweise um 5 mg alle 2 Wochen bis zum Absetzen nach Ende der Woche 8 ausgeschlichen.

Die Behandlung von IgG4-RD-Schüben im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes war in der Studie erlaubt. Nicht erlaubt war die Behandlung mit Glukokortikoiden außerhalb von Schüben bzw. außerhalb einer neuen oder sich verschlimmernden IgG4-RD-Aktivität. Auch die Behandlung mit biologischen oder nicht-biologischen Immunsuppressiva einschließlich Rituximab war im Studienverlauf nicht erlaubt. Somit war in der Studie eine Erhaltungstherapie mit Inebilizumab im Interventionsarm vorgesehen, jedoch keine Erhaltungstherapie im Vergleichsarm erlaubt.

### ***Studie MITIGATE wegen fehlender Erhaltungstherapie im Vergleichsarm nicht für die Nutzenbewertung geeignet***

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da in der Studie MITIGATE im Vergleichsarm gemäß Studienprotokoll keine Erhaltungstherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erlaubt war. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive ist eine Erhaltungstherapie gemäß Leitlinien angezeigt. Die in die Studie MITIGATE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stehen aufgrund wesentlicher Risikofaktoren wie multiple Organbeteiligung, erhöhten IgG4-Spiegeln und zum Teil rezidivierter Erkrankung unter einem hohen Risiko für ein Rezidiv.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, 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 mit aktiver IgG4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt <sup>d</sup>	individualisierte Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glukokortikoiden (als Erhaltungstherapie)</li> <li>▪ Rituximab<sup>e</sup> (nur für Patientinnen und Patienten, für die eine alleinige Glukokortikoidtherapie nicht mehr in Frage kommt)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern noch die Möglichkeit zur Therapieoptimierung besteht.</p> <p>c. Die kurzzeitige Behandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden im Rahmen einer Schubtherapie soll, sofern angezeigt, in beiden Armen einer Studie angeboten werden. Darüber hinaus wird vorausgesetzt, dass eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende Therapie zur Behandlung des jeweiligen Organbefalls bzw. der klinischen Manifestation in beiden Studienarmen erfolgt.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass Inebilizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll.</p> <p>e. Zur Behandlung der IgG4-RD bei Patientinnen und Patienten, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt und für die eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist, sind keine Arzneimittel explizit zugelassen. In den Therapieempfehlungen wird insbesondere Rituximab als Therapieoption für diese Patientinnen und Patienten aufgeführt [2]. Auch aus Sicht der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V sollte insbesondere Rituximab bei Patientinnen und Patienten zum Remissionserhalt und bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive, insbesondere bei Multiorganbeteiligung, in Betracht gezogen werden, bei denen eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist. Eine nicht, oder unzureichend behandelte IgG4-RD kann, je nach Schweregrad und Ausprägung, zu erheblichen Organschäden führen. Der Einsatz von nicht zugelassenen Therapieoptionen bei Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt und bei denen eine alleinige Therapie mit Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist, ist medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung;                      SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.