

# Inebilizumab (Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A26-26

Version: 1.0

Stand: 10.06.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2263

DOI: 10.60584/A26-26

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Inebilizumab (Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

12.03.2026

## Interne Projektnummer

A26-26

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-26>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inebilizumab (Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-26>.

### **Schlagwörter**

Inebilizumab, Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung, Nutzenbewertung, NCT04540497

### **Keywords**

Inebilizumab, Immunoglobulin G4-Related Disease, Benefit Assessment, NCT04540497

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Stefan Vordenbäumen, Klinik für Rheumatologie, St. Elisabeth-Hospital Meerbusch-Lank, Meerbusch

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Anna-Lena Firle
- Deborah Ingenhag-Reister
- Jaqueline Krüger
- Fabian Lotz
- Anne-Kathrin Petri
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum
- Carolin Weigel

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Inebilizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Inebilizumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Immunglobulin G4-assoziiierter Erkrankung indiziert.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Vordenbäumen, Stefan	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.16
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
I 6 Literatur .....	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.21
I Anhang B Charakteristika der Studie MITIGATE.....	I.22
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.26

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Inebilizumab .....	I.6
Tabelle 3: Inebilizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Inebilizumab .....	I.10
Tabelle 5: Inebilizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MITIGATE– RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo .....	I.22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studie MITIGATE – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo .....	I.24

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IgG4-RD	Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **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.

## I 2 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-assoziierte Erkrankung (IGg4-RD), für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 [1] 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 [2-4] und der Beteiligung von Fachgesellschaften zu Fragen der Vergleichstherapie [5,6] 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 [2,4,7]. 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) [2-6]. Davon unbenommen ist die Anwendung von Glukokortikoiden bei IgG4-RD von der Zulassung umfasst (bspw. [8]) und der Einsatz von Rituximab als Off-Label-Use durch den G-BA entsprechend begründet (siehe Tabelle 4).

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. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Inebilizumab (Stand zum 16.12.2025)
- bibliografische Recherche zu Inebilizumab (letzte Suche am 16.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Inebilizumab (letzte Suche am 16.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Inebilizumab (letzte Suche am 16.12.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Inebilizumab (letzte Suche am 25.03.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

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 [9-14] 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. Er leitet basierend auf den Daten dieser Studie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer individualisierten Therapie, welche nicht näher spezifiziert werden kann (zweckmäßige Vergleichstherapie des pU) ab.

Die Studie MITIGATE ist nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab geeignet, da die Therapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA entspricht. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Inebilizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Nachfolgend werden die vom pU vorgelegten Daten beschrieben und näher erläutert, warum die Studie nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.

## Vorgelegte Daten des pU

### **Studie MITIGATE**

Die Studie MITIGATE ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich einer Behandlung von Inebilizumab mit Placebo über 52 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD eingeschlossen. Die Diagnose musste sowohl klinisch als auch durch die American College of Rheumatology (ACR) / European League Against Rheumatism (EULAR)-Klassifizierungskriterien von 2019 bestätigt sein [15]. Die Patientinnen und Patienten waren entweder neu diagnostiziert oder hatten eine rezidivierende Erkrankung. Darüber hinaus mussten zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung  $\geq 2$  Organe / Körperregionen betroffen gewesen sein.

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 (maximale Anfangsdosis 60 mg/Tag Prednison-Äquivalent) 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 Induktionstherapie mit Glukokortikoiden zur Behandlung des IgG4-RD-Schubs in der Studie MITIGATE erfolgte weitestgehend gemäß Leitlinien. Diese empfehlen zur Remissionsinduktion die Einleitung einer 4-wöchigen Glukokortikoidtherapie gewichtsabhängig mit einer Dosis von 0,6 bis 0,8 mg/kg Körpergewicht/Tag (typische Anfangsdosis ca. 30 bis 40 mg/Tag Prednison-Äquivalent). Die Reduktion der Glukokortikoiddosis soll schrittweise um 5 mg alle 2 Wochen über einen 3 bis 6-monatigen bzw. patientenindividuellen Zeitraum reduziert werden [2,4].

In die Studie wurden insgesamt 135 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Inebilizumab (N = 68) oder Placebo (N = 67) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der IgG4-RD-Manifestation (neu diagnostiziert vs. rezidivierend).

Inebilizumab und Placebo wurden als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung mit Inebilizumab erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation [16].

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.

Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten 52-wöchigen Behandlungsphase hatten die Patientinnen und Patienten des Interventions- und Vergleichsarms die Möglichkeit in eine offene Extensionsphase der Studie überzugehen, in der alle Patientinnen und Patienten Inebilizumab erhielten.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zum ersten IgG4-RD-Schub. Weitere patientenrelevante Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Charakteristika der Studie MITIGATE sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 im I Anhang B dargestellt.

### **Bewertung der vom pU vorgelegten Daten**

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. Ab Randomisierung und parallel zur Reduktion der Glukokortikoide erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Erhaltungstherapie mit Inebilizumab, dagegen im Vergleichsarm lediglich ein Placebo. Zwar war die Behandlung von Schüben im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes in der Studie erlaubt. Nicht erlaubt war jedoch die Behandlung mit Glukokortikoiden außerhalb von Schüben bzw. außerhalb einer neuen oder sich verschlimmernden IgG4-RD-Aktivität im Sinne einer Erhaltungstherapie. Auch die Behandlung mit biologischen oder nicht-biologischen Immunsuppressiva einschließlich Rituximab war im Studienverlauf nicht erlaubt. Insgesamt erhielten im Vergleichsarm entgegen der Protokollvorgaben in der 52-wöchigen randomisierten Behandlungsphase 6 Patientinnen und Patienten (9,0 %) eine Erhaltungstherapie, darunter 2 Patientinnen und Patienten (3,0 %) Glukokortikoide und 1 Patientin oder Patient (1,5 %) Rituximab.

Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive ist eine Erhaltungstherapie gemäß Leitlinien angezeigt [2,4,7]. Die in die Studie MITIGATE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten stehen unter einem hohen Risiko für ein Rezidiv. Wesentliche Risikofaktoren der Studienpopulation sind:

- multiple Organbeteiligung: i) gemäß Einschlusskriterien  $\geq 2$  betroffene Organe / Körperregionen im Verlauf der Erkrankung; ii) Patientinnen und Patienten (n [%]) nach Anzahl der vom Schub betroffenen Organe zu Studienbeginn: 1 Organ: 9 (6,7 %); 2 Organe: 44 (32,6 %); 3 Organe: 33 (24,4 %);  $\geq 4$  Organe: 49 (36,3 %) [17]

- erhöhter IgG4-Spiegel: Mittelwert: 4,2 g/l vor Randomisierung
- rezidierte Erkrankung: 73 (54,1 %) Patientinnen und Patienten hatten eine rezidierte Erkrankung zu Studienbeginn.

Darüber hinaus verdeutlicht auch der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 weiteren Schub im Studienverlauf im Vergleichsarm, in dem Patientinnen und Patienten keine Erhaltungstherapie erhalten haben, dass die Patientinnen und Patienten der Studie MITIGATE zu Studieneinschluss unter einem hohen Risiko für weitere IgG4-RD-Schübe standen. So hatten im Vergleichsarm 40 (59,7 %) Patientinnen und Patienten einen Schub während des Studienverlaufs im Vergleich zu 7 (10,3 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm. Auch gemäß Angaben des pU in den Studienunterlagen handelt es sich bei der Patientenpopulation der Studie MITIGATE um eine Patientenpopulation mit einem hohen Risiko für weitere Schübe. So sollten gemäß Studienprotokoll vor diesem Hintergrund ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, bei denen zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung  $\geq 2$  Organe / Körperregionen betroffen gewesen sind.

Im Hinblick auf die oben beschriebenen Anteile der Patientinnen und Patienten mit einem Schub ist folgendes anzumerken: Der pU legt keine Informationen dazu vor, inwiefern sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem Schub im Vergleichsarm bei Gabe einer Erhaltungstherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie reduzieren würde. Zudem ist grundsätzlich unklar, wie viele Schübe allein über Bildgebung oder Laborbefunde erfasst wurden. Dies wäre als nicht per se patientenrelevant zu bewerten.

### **Zusammenfassung**

Im Vergleichsarm der Studie MITIGATE war gemäß Studienprotokoll keine Erhaltungstherapie entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erlaubt, nur im Interventionsarm war eine Erhaltungstherapie mit Inebilizumab vorgesehen. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko für Rezidive ist jedoch 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. Die Studie MITIGATE ist somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab geeignet.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver IGg4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Inebilizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Inebilizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie MITIGATE zum Vergleich von Inebilizumab versus Placebo einen Hinweis auf einen

beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer individualisierten Therapie, die gemäß pU nicht näher spezifiziert werden kann, ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J 2020; 8(6): 637-666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>.
3. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut 2019; 68(8): 1356-1378. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317993>.
4. Orozco-Galvez O, Fernandez-Codina A, Lanzillotta M et al. Development of an algorithm for IgG4-related disease management. Autoimmun Rev 2023; 22(3): 103273. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103273>.
5. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6; Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inebilizumab (Neues Anwendungsgebiet: Immunglobulin-G4-assoziierte Erkrankung). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1291/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]. 2024.
6. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6; Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Inebilizumab (Neues Anwendungsgebiet: Immunglobulin-G4-assoziierte Erkrankung). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1291/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]. 2024.
7. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG et al. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. Rheumatol Adv Pract 2024; 8(2): rkae020. <https://doi.org/10.1093/rap/rkae020>.
8. Sanofi. Urbason 4 mg/8 mg/16 mg/40 mg Tabletten [online]. 08.2022 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Amgen. A Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4- Related Disease [online]. 2025 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04540497>.
10. Horizon Therapeutics Ireland. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4-Related Disease [online]. 2026 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508290-81-00>.

11. Viela Bio, Horizon Therapeutics Ireland. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-000417-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000417-33).
12. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W et al. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. N Engl J Med 2025; 392(12): 1168-1177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409712>.
13. Horizon Therapeutics Ireland. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease; study MITIGATE; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
14. Amgen. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-Controlled Study of Inebilizumab Efficacy and Safety in IgG4 Related Disease; study MITIGATE; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2026.
15. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020; 79(1): 77-87. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216561>.
16. Amgen. Uplizna 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2026 [Zugriff: 09.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. European Medicines Agency. Uplizna; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 20.04.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/uplizna-h-c-005818-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/uplizna-h-c-005818-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
inebilizumab OR MEDI-551 [Other terms]

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
inebilizumab* OR MEDI-551 OR MEDI551 OR (MEDI 551)

#### 3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
inebilizumab, MEDI-551, MEDI551 [Contain any of these terms]

**I Anhang B Charakteristika der Studie MITIGATE**

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MITIGATE– RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MITIGATE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit klinischer IgG4-RD Diagnose <sup>b</sup> mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IgG4-RD-Schub, der eine Glukokortikoid-Behandlung erfordert<sup>c</sup></li> <li>▪ <math>\geq 2</math> betroffenen Organen / Körperregionen zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung<sup>d</sup></li> </ul>	Inebilizumab (N = 68) Placebo (N = 67)	Screening: 4 Wochen  Behandlung: 52 Wochen <sup>e</sup>  Beobachtung: 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation <sup>f</sup>	46 Zentren in: Argentinien, Australien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, USA und Vereinigtes Königreich  12/2020–04/2024 <sup>g</sup>  <u>Datenschnitte:</u> 09.04.2024	primär: Zeit bis zum ersten IgG4-RD-Schub  sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie MITIGATE– RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. Klinische Diagnose und ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien 2019 gemäß Auswahlkomitee (Erfüllung der Eingangskriterien, keine der Ausschlusskriterien und mindestens 20 Einschlusspunkte der Klassifizierungskriterien).</p> <p>c. aktueller oder kürzlich aufgetretener IgG4-RD-Schub, der den Beginn oder die Fortsetzung einer Glukokortikoidtherapie erfordert. Die Glukokortikoidtherapie musste innerhalb von 8 Wochen nach Randomisierung ausgeschlichen werden (siehe Tabelle 7).</p> <p>d. 1 Organ muss die Anforderungen der ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien erfüllen; für das 2. Organ reicht die Beurteilung durch die Prüferin bzw. den Prüfer</p> <p>e. anschließende Weiterbehandlung im Rahmen einer offenen Extensionsphase, in der alle Patientinnen und Patienten Inebilizumab erhielten, möglich</p> <p>f. Nachbeobachtung von UEs für Patientinnen und Patienten, die nicht an der offenen Extensionsphase teilnehmen; mit Amendment 8 des Studienprotokolls vom 30.06.2022 (ca. 1,5 Jahre nach Einschluss der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten) wurde diese Nachbeobachtung von UEs auf 730 Tage verlängert</p> <p>g. Ende der randomisierten Behandlungsphase</p> <p>ACR: American College of Rheumatology; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung; EULAR: European League Against Rheumatism; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studie MITIGATE – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MITIGATE	Inebilizumab 300 mg, i. v. zu Tag 1, Tag 15 und in Woche 26	Placebo, i. v. zu Tag 1, Tag 15 und in Woche 26
<p><b>Dosisanpassung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisanpassungen waren nicht erlaubt</li> <li>▪ Behandlungsunterbrechung oder -verzögerung bei Infusionsreaktionen erlaubt</li> </ul>		
<p><b>Prämedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide, Antihistaminika, Antipyretika vor jeder Gabe der Prüfmedikation</li> </ul>		
<p><b>notwendige Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ orale Glukokortikoide (Prednison oder Äquivalent) zur Schubtherapie<sup>a</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ für einen kürzlich aufgetretenen IgG4-RD-Schub: Behandlung vor Einwilligungserklärung maximal 4 Wochen mit einer Höchstdosis von 60 mg/Tag und mit 20 mg/Tag am Tag vor Randomisierung oder</li> <li>▫ aktive Erkrankung, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung nicht behandelt wird, mit geplanter Behandlung des IgG4-RD-Schubs in einer Höchstdosis von 60 mg/Tag und einer Dosis von 20 mg/Tag am Tag vor Randomisierung und einer Behandlungsdauer während des Screenings von mindestens 3 Wochen zum Zeitpunkt der Randomisierung</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Ausschleichen der oralen Glukokortikoide zur Schubtherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ die Patientinnen und Patienten mussten bis zum Tag vor Randomisierung auf eine Glukokortikoiddosis von 20 mg/Tag eingestellt werden<sup>b</sup>; ab Randomisierung wurden die Glukokortikoide um 5 mg alle 2 Wochen bis zum Absetzen nach Ende der Woche 8 ausgeschlichen.</li> </ul>		
<p><b>erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alle notwendigen Arzneimittel und Behandlungen nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes</li> <li>▪ Behandlung von Schüben im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes<sup>c</sup></li> </ul>		
<p><b>nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glukokortikoide außerhalb von Schüben bzw. außerhalb einer neuen oder sich verschlimmernden IgG4-RD-Aktivität<sup>d</sup></li> <li>▪ biologische oder nicht-biologische Immunsuppressiva<sup>e</sup></li> </ul>		
<p><b>nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ B-Zell Therapie (z. B. Rituximab) ≤ 6 Monate vor Screening</li> <li>▪ nicht biologische DMARDs oder Immunsuppressiva (außer Glukokortikoide) ≤ 4 Wochen vor Screening</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der vom pU eingeschlossenen Studie MITIGATE – RCT, direkter Vergleich: Inebilizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>a. aktueller oder kürzlich aufgetretener IgG4-RD-Schub, der den Beginn oder die Fortsetzung einer Glukokortikoidtherapie erfordert. Die Glukokortikoid-Therapie kann entweder neu begonnen werden oder von einer Erhaltungsdosis von <math>\leq 10</math> mg/Tag erhöht werden. Mit Amendment 7 des Studienprotokolls vom 16.08.2021 wurde folgende Bedingung in den Einschlusskriterien ergänzt: Die Gesamtdauer der Glukokortikoid-Behandlung muss mindestens 3 Wochen betragen und darf 8 Wochen vor der Randomisierung nicht überschreiten</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die bis 1 Tag vor Randomisierung nicht auf 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert werden können, durften nicht randomisiert werden.</p> <p>c. Glukokortikoide <math>&gt; 40</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent oder <math>&gt; 8</math> Wochen Behandlung (einschließlich des Ausschleichens bis zum Absetzen) sowie die Behandlung mit nicht erlaubten Immunsuppressiva erforderte das Absetzen der Prüfmedikation.</p> <p>d. ausgenommen sind die folgenden Anwendungen für andere Indikationen als einen IgG4-Schub: orale Glukokortikoide für <math>\leq 2</math> Wochen; Glukokortikoide in einer Dosis von <math>\leq 2,5</math> mg Prednison oder Äquivalent zur Behandlung von Nebenniereninsuffizienz; inhalative, intranasale oder topische Kortikosteroide; bis zu 2 intraartikuläre Steroid-Injektionen, die 40 mg Methylprednisolon oder Äquivalent pro Injektion nicht überschreiten. Mit Amendment 7 des Studienprotokolls vom 16.08.2021 wurde folgende Ausnahme ergänzt: Unverträglichkeit des Ausschleichens der Steroide (in diesem Fall sollte das Ausschleichen je nach Verträglichkeit fortgesetzt werden), wobei Glukokortikoide in beliebiger Dosierung nicht zur Vorbeugung von IgG4-RD-bedingten Schüben fortgesetzt werden sollten.</p> <p>e. einschließlich, aber nicht beschränkt auf Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, Leflunomid, Cyclophosphamid, Rituximab, Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept und Tocilizumab</p> <p>DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IgG4-RD: Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung;            i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

## **I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

### **Anforderungen an die Diagnostik**

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

### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

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

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

### **Untersuchungen vor der ersten Dosis von Inebilizumab**

*Vor Beginn der Behandlung sollten folgende Tests durchgeführt werden:*

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

*Sämtliche Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollten mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab gemäß den Impfeempfehlungen 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- $\mu$ m-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*

<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.*

#### Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeit

*Inebilizumab kann infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen; diese können Kopfschmerzen, Übelkeit, Somnolenz, Dyspnoe, Fieber, Myalgie, Hautausschlag, Palpitationen und andere Symptome umfassen.*

*Infusionsbedingte Reaktionen traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf, wurden aber auch bei nachfolgenden Infusionen beobachtet. Obgleich selten, traten in klinischen Studien mit Inebilizumab schwere Infusionsreaktionen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

#### *Vor der Infusion*

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

#### *Während der Infusion*

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

#### *Nach der Infusion*

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

#### *Infektionen*

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

*Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab (d. h. innerhalb von 6 Monaten) müssen ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild, gemacht und Immunglobuline bestimmt werden. Es wird empfohlen, das große Blutbild (einschließlich Differentialblutbild) und die Immunglobuline auch während und nach Absetzen der Behandlung bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Vor jeder Infusion von Inebilizumab ist zu bewerten, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt. Im Falle einer Infektion muss die Infusion von Inebilizumab*

*so lange verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Symptomen einer Infektion unverzüglich an ihren Arzt wenden. Ein Behandlungsabbruch ist zu erwägen, wenn ein Patient eine schwere opportunistische Infektion oder wiederkehrende Infektionen entwickelt und die Ig-Werte auf eine geschwächte Immunabwehr hinweisen.*

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

#### *Hepatitis B-Virus-Reaktivierung*

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

#### *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.*

*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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.15
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.2 Verbrauch .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6) .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.21</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Codes zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Routinedatenanalyse .....	II.9
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.15
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.18

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIP	autoimmune Pankreatitis
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IgG4-RD	Immunglobulin-G4-assoziierte Erkrankung
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Immunglobulin G4-assoziierte Erkrankung (IgG4-RD) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Inebilizumab [1]. Demnach ist Inebilizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert für Erwachsene mit aktiver IGg4-RD. Eine aktive Erkrankung liegt laut pU analog zu Abschnitt 5.1 der Fachinformation vor, sofern sie durch klinische, bildgebende Labor- und / oder Biopsieuntersuchungen bestimmt wurde und laut ärztlicher Beurteilung eine Behandlung erfordert.

Der G-BA geht davon aus, dass Inebilizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll.

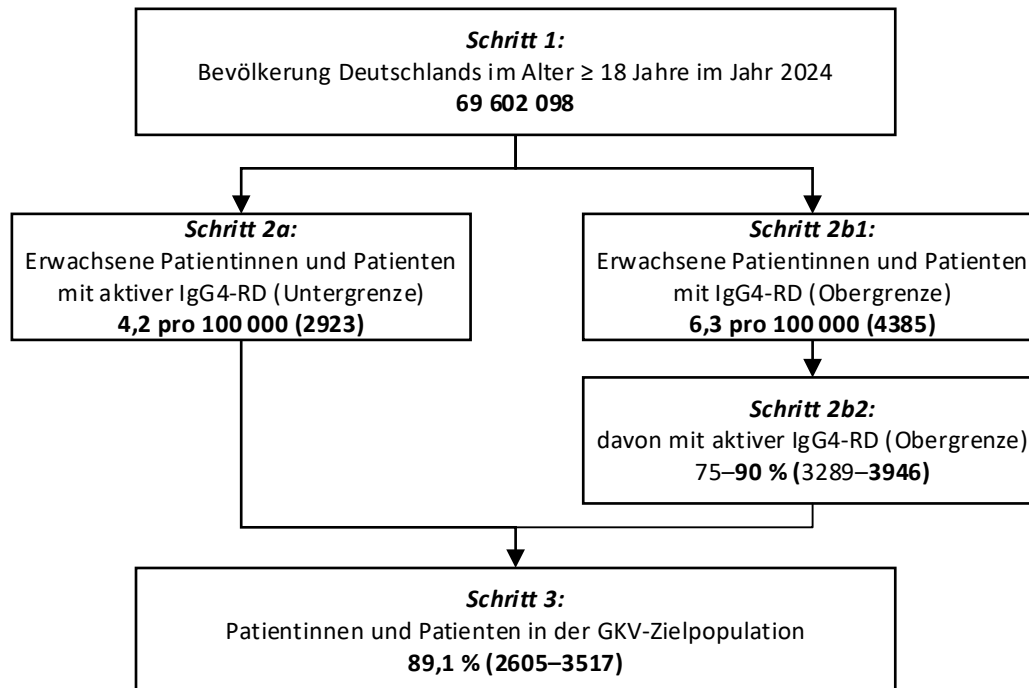
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass aufgrund des Mangels an wirksamen und zugelassenen Therapien im Anwendungsgebiet aktuell ein hoher therapeutischer Bedarf besteht, um Krankheitsschübe langfristig zu verhindern.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



IgG4-RD: Immunglobulin-G4-assoziierte Erkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### Schritt 1: Erwachsene in Deutschland im Jahr 2024

Die Ausgangsbasis bildet die Bevölkerung Deutschlands im Alter  $\geq 18$  Jahre. Der pU zieht dazu eine Quelle des Statistischen Bundesamts [2] heran, der Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus aus dem Jahr 2022 für Deutschland zu entnehmen sind. Für das Jahr 2024 entnimmt er eine Anzahl von 69 602 098 Erwachsenen in Deutschland.

### Schritt 2a: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD (Untergrenze)

Für die Untergrenze legt der pU eine Auswertung zugrunde, die auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) beruht. Gemäß des Berichts zur Routinedatenanalyse [3] basiert diese auf Daten von etwa 10 Millionen Versicherten aus über 50 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland vom 01.01.2015 bis 30.06.2024. Der Analysezeitraum zur Ermittlung der Prävalenz umfasst die Jahre 2017 bis 2022. Da aktuell kein spezifischer Code gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) für IgG4-RD vorliegt, orientiert sich der pU an einem Algorithmus aus einer Studie von Wallace et al. (2022) [4], der für den US-amerikanischen Versorgungskontext zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD entwickelt und validiert wurde. Dieser Algorithmus wurde in der vorliegenden Routinedatenanalyse adaptiert und auf den deutschen Versorgungskontext angepasst.

Für die Identifizierung von prävalenten Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD mussten folgende Aufgreifkriterien erfüllt sein [3]. Die dahinterstehenden detaillierten Angaben zu den Codes zu den einzelnen Kriterien finden sich in Tabelle 1:

- Kriterium 1:  $\geq 2$  Abrechnungen mit einem ICD-10-GM-Code, der mit IgG4-RD assoziiert ist, in  $\geq 2$  Quartalen bezogen auf  $\geq 2$  Organsysteme, die in unterschiedlichen Quartalen auftreten. Dabei wurde die 1. Abrechnung des Diagnosecodes als Indexdatum definiert.
- Kriterium 2:  $\geq 2$  Einträge für definierte Codes des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) oder Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Dabei dürfen EBM- und OPS-Codes nicht gemischt werden um die Mindestzahl von 2 Einträgen zu erreichen. Die Kombination verschiedener OPS- oder EBM-Codes war zulässig. Es mussten nicht dieselben OPS- / EBM-Codes 2-mal verwendet werden.
- Kriterium 3:  $\geq 1$  Abrechnung einer Behandlung mit einem für IgG4-RD typischen Wirkstoff innerhalb von 365 Tagen vor oder nach Indexdatum.
- Kriterium 4: Keine Abrechnungen mit einem ICD-10-GM-Code für bösartige Neubildungen innerhalb von 365 Tagen vor und nach dem Indexdatum und keine Abrechnungen für andere ausschließende Diagnosecodes.

Zusätzlich zur Erfüllung der oben definierten Aufgreifkriterien mussten die Patientinnen und Patienten zum Indexdatum mindestens 18 Jahre alt sein und eine kontinuierliche Datenbankzugehörigkeit von mindestens 15 Monaten im Prä-Index-Zeitraum aufweisen.

Tabelle 1: Codes zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Routinedatenanalyse [3]  
(mehreseitige Tabelle)

Kriterium	Code	Bezeichnung	Organsystem
<b>1</b>	<b>ICD-10-GM-Code</b>		<b>Organsystem</b>
	H05.1	Chronische entzündliche Affektionen der Orbita; Granulom der Orbita	Orbita
	H04.0	Dakryoadenitis; Chronische Vergrößerung der Tränendrüse	Tränendrüse
	K11.1	Speicheldrüsenhypertrophie	Speicheldrüse
	K11.2	Sialadenitis (...)	Speicheldrüse
	K85.0	Idiopathische akute Pankreatitis	Pankreas
	K85.8	Sonstige akute Pankreatitis	Pankreas
	K85.9	Akute Pankreatitis, nicht näher bezeichnet	Pankreas
	K86.1	Sonstige chronische Pankreatitis	Pankreas
	I31.1	Chronische konstriktive Perikarditis, Concretio pericardii, Perikardiale Kalzifikation	Sonstiges
	K83.0	Cholangitis (...)	Gallenwege
	K83.1	Verschluss des Gallenganges, Okklusion, Stenose, Striktur, Gallengang ohne Gallenstein	Gallenwege
	N12	Tubulointerstitielle Nephritis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet	Niere
	I79.1	Aortitis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten, Syphilitische Aortitis (...)	Aorta
	K65.8	Sonstige Peritonitis; Chronische-proliferative Peritonitis; Gallige Peritonitis; Mesenteriale: Fettgewebsnekrose, Saponifikation, Peritonitis durch Urin	Retroperitoneum
	N13.5	Abknickung und Striktur des Ureters ohne Hydronephrose	Retroperitoneum
	N13.6	Pyonephrose	Retroperitoneum
	J98.5	Krankheiten des Mediastinums, anderenorts nicht klassifiziert (...)	Lunge / Mediastinum
	J84.1	Krankheiten des Mediastinums, anderenorts nicht klassifiziert (...)	Lunge / Mediastinum
	I77.6	Arteriitis, nicht näher bezeichnet; Aortitis o.n.A.; Endarteriitis o.n.A.; (...)	Aorta
	D89.8	Sonstige näher bezeichnete Störungen mit Beteiligung des Immunsystems, anderenorts nicht klassifiziert	Autoimmun / systemisch
	D89.9	Störung mit Beteiligung des Immunsystems, nicht näher bezeichnet, Immunkrankheit o.n.A.	Autoimmun / systemisch
<b>2a</b>	<b>EBM-Ziffern Version 2025 / Q4</b>		
	32104	Quantitative immunochemische Bestimmung im Serum für Immunglobulin G (Gesamt-IgG)	
	32462	Quantitative Bestimmung einer Immunglobulinsubklasse	

Tabelle 1: Codes zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Routinedatenanalyse [3]  
(mehreseitige Tabelle)

Kriterium	Code	Bezeichnung
<b>2b</b>	<b>OPS-Codes Version 2025</b>	
	1-642	Diagnostische retrograde Darstellung der Gallen- und Pankreaswege
	3-843	Magnetresonanzt-Cholangiopankreatikographie [MRCP]
	1-447	Endosonographische Feinnadelpunktion am Pankreas
	1-448	Endosonographische Feinnadelpunktion am hepatobiliären System
	5-517	Einlegen oder Wechseln von selbstexpandierenden Stents und Stent-Prothesen in die Gallengänge
	5-526	Endoskopische Operationen am Pankreasgang
	1-520	Biopsie am Augenlid durch Inzision
	1-522	Biopsie an Tränendrüse und Tränendrüsenausführungsgang durch Inzision
	1-529	Biopsie an anderen Teilen des Auges durch Inzision
	1-542	Biopsie an Speicheldrüse und Speicheldrüsenausführungsgang durch Inzision
	1-640; 1-641	Diagnostische retrograde Darstellung der Gallen- bzw. Pankreaswege
	1-445	Endosonographische Feinnadelpunktion am oberen Verdauungstrakt
	1-446	Endosonographische Feinnadelpunktion am unteren Verdauungstrakt
	1-559	Biopsie an anderen Verdauungsorganen, Peritoneum und retroperitonealem Gewebe durch Inzision
	1-586	Biopsie an Lymphknoten durch Inzision
	5-513	Endoskopische Operationen an den Gallengängen
	5-514	Andere Operationen an den Gallengängen
	5-516	Andere Rekonstruktion der Gallengänge
<b>3</b>	<b>ATC-Codes<sup>1</sup></b>	
	H02AB01	Betamethason
	H02AB10	Cortison
	H02AB02	Dexamethason
	H02AB09	Hydrocortison
	H02AB04	Methylprednisolon
	H02AB07	Prednison
	H02AB06	Prednisolon
	H02AB58	Triamcinolon-Depot
	L04AX01	Azathioprin
	L01BA01	Methotrexat
	L04AK01	Leflunomid
	L04AA06	Mycophenolsäurel
	L01AA01	Cyclophosphamid
	L04AD01	Cyclosporin
	L04AD02	Tacrolimus

Tabelle 1: Codes zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Routinedatenanalyse [3]  
(mehreseitige Tabelle)

Kriterium	Code	Bezeichnung
	L01BB02	Mercaptopurin
	L01FA01	Rituximab
	<b>OPS-Codes Version 2025</b>	
	6-001.h	Rituximab intravenös
	6-001.j	Rituximab subkutan
<b>4</b>	<b>ICD-10-GM-Code (Ausschlussdiagnosen)</b>	
	C00-C97	Bösartige Neubildungen
	K50	Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]
	K51	Colitis ulcerosa
	D80	Immundefekt mit vorherrschendem Antikörpermangel
	D81	Kombinierte Immundefekte
	D82	Immundefekt in Verbindung mit anderen schweren Defekten (...)
	D83	Variabler Immundefekt [common variable immunodeficiency]
	D84	Sonstige Immundefekte
	G35	Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]
	M30	Panarteriitis nodosa und verwandte Zustände
	M31	Sonstige nekrotisierende Vaskulopathien
	M32	Systemischer Lupus erythematoses
	M35.0	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom (...)]
	A15-A19	Tuberkulose der Atmungsorgane
	D47.7	Morbus Castelman (...)
ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification; IgG4-RD: Immunglobulin-G4-assoziierte Erkrankung; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel		

Der pU berechnet anhand der Ergebnisse der Routinedatenanalyse für die Jahre 2017 bis 2022 eine durchschnittliche Prävalenzrate von 4,2 pro 100 000 Personen. Die Hochrechnung erfolgte alters- und geschlechtsadjustiert. Übertragen auf die Ausgangsbasis in Schritt 1 berechnet er eine Untergrenze von 2923 Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD.

### Schritt 2b1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD (Obergrenze)

Für die obere Grenze zieht der pU in einem 1. Teilschritt eine epidemiologische Studie von Uchida et al. [6] heran, die im Jahr 2012 publiziert wurde. In zwei unterschiedlichen

<sup>1</sup> Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des BfArM. Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2025 [5].

Befragungen wurde die Prävalenz der IgG4-RD in Japan untersucht. Zunächst wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit autoimmuner Pankreatitis (AIP) erhoben und einige Zeit später die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit weiteren Organmanifestationen, die ebenfalls zum Krankheitsbild IgG4-RD gehören.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit AIP stammen aus einer früheren landesweiten Befragung von insgesamt 2972 Fachabteilungen der Bereiche Innere Medizin, Gastroenterologie, Chirurgie und gastroenterologische Chirurgie im Jahr 2007. Für die Identifikation der Fälle wurden japanische Diagnosekriterien für AIP aus dem Jahr 2006 herangezogen. Auf Basis dieser Befragung schätzen die Autorinnen und Autoren eine Anzahl von 2790 Patientinnen und Patienten mit AIP im Jahr 2007 für Japan insgesamt.

Für die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD wurden im Jahr 2009 erneut Fragebögen an 250 Krankenhäuser versendet, die auf die 1. Befragung geantwortet hatten. Diese umfassten 1250 Abteilungen der Pneumologie, Rheumatologie, Inneren Medizin (mit Ausnahme der Gastroenterologie), Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Augenheilkunde und Urologie. Für die untersuchten Organmanifestationen sind der Publikation keine definierten Kriterien zu entnehmen. Auf Basis der Fragebogenrückläufe von 301 Fachabteilungen schätzen die Autorinnen und Autoren insgesamt 5190 Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD ohne AIP. Zusammen mit den hochgerechneten Patientinnen und Patienten mit AIP ergeben sich laut Autorinnen und Autoren insgesamt ca. 8000 Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD für das Jahr 2009 in Japan [6].

Auf Basis eines Bevölkerungsstandes von 127 510 000 Einwohnerinnen und Einwohnern in Japan für das Jahr 2009 berechnet der pU mit dieser Patientenzahl eine rohe Prävalenzrate von 6,3 Erkrankten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern [6,7]. Übertragen auf die Ausgangsbasis in Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 4385 Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD in Deutschland für Schritt 2b1.

### **Schritt 2b2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD (Obergrenze)**

In einem 2. Teilschritt grenzt der pU auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, bei denen eine aktive Erkrankung vorliegt. Hierfür zieht er Angaben aus dem internationalen Konsensuspapier zur Behandlung von AIP von Okazaki et al. aus dem Jahr 2016 heran [8]. Diesem ist zu entnehmen, dass sich bei 10 % bis 25 % der an AIP erkrankten Patientinnen und Patienten die Symptome ohne Behandlung verbessern [8]. Der pU geht im Umkehrschluss davon aus, dass eine medikamentös zu behandelnde und somit aktive IgG4-RD bei 75 % bis 90 % der Betroffenen vorliegt. Übertragen auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2b1 berechnet der pU für Schritt 2b2 eine Spanne von 3289 bis 3946 Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD und zieht den oberen Wert der Spanne als Obergrenze für Schritt 2 heran.

### **Gesamtspanne**

Insgesamt ermittelt er in den Schritten 2a und 2b auf diese Weise eine Spanne von 2923 bis 3946 Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD in Deutschland.

### **Schritt 3: GKV-Anteil**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,1 % [2,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 2605 bis 3517 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind rechnerisch nachvollziehbar, methodisch jedoch unsicher. Auf einige Unsicherheitsaspekte weist der pU auch in seinen Ausführungen hin. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 2a: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD (Untergrenze)**

Aufgrund des Fehlens eines spezifischen ICD-10-GM-Codes ist die Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD für den deutschen Versorgungskontext mittels des adaptierten Algorithmus unsicher.

Dies zeigt sich auch in der Studie von Wallace et al. [4], an der sich der pU orientiert. Dort wird beispielsweise für den gemäß Autorinnen und Autoren am besten geeigneten Algorithmus zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD eine maximale Sensitivität von ca. 57 % sowie ein positiver prädiktiver Wert von 80 % berichtet. Somit wurde einerseits ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD nicht erfasst. Andererseits wurden falsch-positive Fälle aufgegriffen, bei denen keine IgG4-RD vorlag.

#### **Zu Schritt 2b: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD (Obergrenze)**

Die Annahmen aus der Studie von Uchida et al. [6] sind aufgrund der methodischen Vorgehensweise und der getroffenen Annahmen mit Unsicherheit behaftet. Zum Beispiel ist unklar, ob in der Erhebung der Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD ohne AIP befragungswert einheitliche und welche Diagnosekriterien zugrunde gelegt wurden und ob eine Vergleichbarkeit zu den Kriterien aus Schritt 2a besteht. Zudem ist die Hochrechnung anhand der Angaben in der Publikation nicht in Gänze nachvollziehbar. Darüber hinaus nennt der pU selbst eine niedrige Rücklaufquote der Befragung. Die Diagnosekriterien für AIP wurden zudem seit dem Jahr 2006 weiterentwickelt.

Die Anteilsspanne auf Basis des Konsensuspapiers von Okazaki et al. [8], die der pU zur Einschränkung auf die aktive IgG4-RD heranzieht, bezieht sich ausschließlich auf die AIP. Dies

führt zu Unsicherheit hinsichtlich der Übertragung auf das gesamte Krankheitsbild der IgG4-RD.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU gibt an, dass eine Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation möglich sei, diese jedoch aufgrund der bestehenden Unsicherheiten nicht quantifiziert werden kann. So können sowohl der wachsende Bevölkerungsanteil an älteren Menschen als auch ein gesteigertes Bewusstsein für die Erkrankung zu einem Anstieg der Patientenzahlen in der Zielpopulation führen.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Inebilizumab	Erwachsene mit aktiver IgG4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt <sup>b</sup>	2605–3517	<p>Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Untergrenze: Das Fehlen eines spezifischen ICD-10-GM-Codes. Daher ist die Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit aktiver IgG4-RD für den deutschen Versorgungskontext mittels des adaptierten Algorithmus unsicher.</li> <li>▪ Obergrenze: In der Studie von Uchida et al. [6] werden für die Teilerhebung der Patientinnen und Patienten mit IgG4-RD ohne AIP keine Diagnosekriterien berichtet.</li> <li>▪ Obergrenze: Das Konsensuspapier von Okazaki et al. [8] bezieht sich ausschließlich auf die AIP. Dies führt zu Unsicherheit hinsichtlich der Übertragung auf das gesamte Krankheitsbild der IgG4-RD.</li> </ul>
<p>a. Angaben des pU            b. Es wird davon ausgegangen, dass Inebilizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll.</p> <p>AIP: autoimmune Pankreatitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation); IgG4-RD: Immunglobulin-G4-assoziierte Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

Der pU gibt an, dass die Kosten für eine individualisierte Therapie nicht ableitbar sind und macht daher für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Modul 3 B keine Kostenangaben. Alle folgenden Angaben und Bewertungen beziehen sich daher ausschließlich auf Inebilizumab.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der Erhaltungstherapie, da die IgG4-RD eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Der pU geht für Inebilizumab von einer kontinuierlichen Behandlung 1-mal alle 6 Monate aus [1]. Dies ist plausibel.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen mit 300 mg pro Gabe der Fachinformation [1].

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2025 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt Kosten für die Prämedikation. Dies ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch setzt der pU für Diphenhydramin als Bestandteil der Prämedikation Präparate an, die ausschließlich für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bzw. Übelkeit zugelassen sind [10,11]. Stattdessen könnte Dimetinden als Antihistaminikum veranschlagt werden. Die angegebenen Kosten für die Prämedikation sind daher unterschätzt.

Der pU berücksichtigt zudem Kosten für die Leistung der Beobachtung und Betreuung eines Patienten in unmittelbarem Anschluss an eine Infusion gemäß Gebührenordnungsposition 01510 des EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit dem Stand 4. Quartal 2025 an. Dies ist plausibel.

Für Inebilizumab fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU nicht berücksichtigt. Er gibt an, dass aufgrund von dynamischen Verhandlungen und einer hohen Anzahl an teilweise nicht öffentlichen Verträgen über die Höhe der Kosten Unsicherheiten bestehen und er diese daher nicht berücksichtigt.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Inebilizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 105 589,13 € bis 105 594,59 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt.

Der pU berücksichtigt keine Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe.

Der pU macht keine Angabe zu den Kosten für die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Inebilizumab	Erwachsene mit aktiver IGg4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt <sup>b</sup>	105 443,04	146,09–151,55	0	105 589,13–105 594,59	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind unterschätzt. Es fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an, die der pU bei den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
individualisierte Therapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glukokortikoiden (als Erhaltungstherapie)</li> <li>▪ Rituximab (nur für Patientinnen und Patienten, für die eine alleinige Glukokortikoidtherapie nicht mehr infrage kommt)</li> </ul>	Erwachsene mit aktiver IGg4-RD, für die eine immunsuppressive Langzeitbehandlung infrage kommt	k. A.				Der pU gibt für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Modul 3 B keine Kostenangaben an.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Inebilizumab aufgrund seines Wirkstoffcharakters als Langzeittherapie eingesetzt werden soll.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IgG4-RD: Immunglobulin-G4-assoziierte Erkrankung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass eine quantitative Bestimmung der Versorgungsanteile aufgrund eines sich verändernden Behandlungsalgorithmus nicht möglich sei. Zudem thematisiert der pU Kontraindikationen und Therapieabbrüche von Inebilizumab. Die Behandlung mit Inebilizumab ist sowohl ambulant als auch stationär möglich. Der pU geht davon aus, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten im Rahmen der ambulanten Versorgung behandelt wird.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)**

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Amgen Europe. Fachinformation Uplizna (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 02.2026.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2024; Datenstand: 20. Juni 2025 [online]. 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>.
3. Amgen. Standardisierte BerichtsROUTINE für Sekundärdatenanalysen (STROSA) zur InGef-Datenauswertung Prävalenz und Inzidenz – Krankheitslast bei Patienten mit IgG4-assoziiertes Erkrankung (IgG4-RD) in Deutschland; Data on file. 2026.
4. Wallace ZS, Fu X, Cook C et al. Derivation and Validation of Algorithms to Identify Patients With Immunoglobulin-G4-Related Disease Using Administrative Claims Data. *ACR Open Rheumatol* 2022; 4(4): 371-377. <https://doi.org/10.1002/acr2.11405>.
5. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 13.04.2026]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2025.html?nn=747598&dlConfirm=true&calledFromDoc=1109178>.
6. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T et al. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: 358371. <https://doi.org/10.1155/2012/358371>.
7. Statistics Bureau of Japan. Current Population Estimates as of October 1, 2009 [online]. 2009. URL: <https://www.stat.go.jp/english/data/jinsui/2009np/index.html>.
8. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017; 17(1): 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.12.003>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 [online]. 2025. 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).

10. Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik. Vivinox Sleep Schlafdragees. 03.2021. URL:  
<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/004429/vivinox-r-sleep-schlafdragees>.

11. Aristo Pharma. Fachinformation Emesan Tabletten [online]. 05.2017. URL:  
<https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/emesantabletten50mgtablette.pdf>.