

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):
Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen,
Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv, ≥ 12 Jahre)

Vom 6. Januar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Satralizumab (Enspryng) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Satralizumab ist der 15. Juli 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 5. Juli 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Satralizumab als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G21-22) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Satralizumab nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Satralizumab (Enspryng) gemäß Fachinformation

Enspryng wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie (IST) zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. Januar 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Satralizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Satralizumab legt der pharmazeutische Unternehmer die Studien SAKuraStar und SAKuraSky vor.

SAkuraStar

SAkuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit anschließender Open-Label-Extensionsperiode zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD. Es wurden 95 Personen im Verhältnis 2:1 zu den Behandlungsgruppen randomisiert, wovon 64 Personen einen AQP4-AK-positiven Status aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion; Immunsuppressiva/Andere) und letztem Schub im Jahr vor Baseline (erster Schub; wiederkehrender Schub). Der AQP4-AK-Status stellte kein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung dar.

Die Studienbehandlung umfasste 120 mg Satralizumab als Monotherapie bzw. Placebo in Form einer subkutanen Injektion in Woche 0, 2 und 4 und danach alle 4 Wochen und erfolgte bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes bzw. bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode. Nachfolgend bestand die Möglichkeit im Rahmen einer OLE mit Satralizumab behandelt zu werden.

Der primäre Endpunkt der Studie SAKuraStar war definiert als „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ während der doppelblinden Studienphase. Als weitere Endpunkte wurden u. a. die Behinderungsprogression, die Sehschärfe, Fatigue, Schmerzen, die Suizidalität und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erhoben.

Relevante Patientenpopulation (AQP4-AK-positiv) der Studie SAKuraStar

Die bewertungsrelevante Studienpopulation der Studie SAKuraStar bestand aus 64 erwachsenen, AQP4-AK-positiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten, wovon 41 zu Satralizumab und 23 zu Placebo randomisiert wurden (ITT-Population). Die Studienteilnehmenden stammten aus den USA (Satralizumab 68 % bzw. Placebo 52 %), Asien (12 bzw. 22 %) und Europa/Andere (20 bzw. 26 %). Das mediane Alter lag bei 47 Jahren im Satralizumab-Arm und 43 Jahren im Placebo-Arm. In der Altersklasse ≥ 65 Jahre wurde nur eine Person im Satralizumab-Arm untersucht. Entsprechend der Verteilung in der Bevölkerung, wonach deutlich mehr Frauen als Männer von NMOSD betroffen sind (ca. 9:1), wurden mehr Frauen (76 bzw. 96 %) als Männer (24 bzw. 4 %) in die Studie eingeschlossen. Die beobachteten Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen können aus der geringen Studiengröße und der Betrachtung der bewertungsrelevanten Subpopulation resultieren.

Gemäß den Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden in den letzten 12 Monaten vor dem Screening mindestens einen dokumentierten Schub aufweisen, wobei der Beginn des letzten Schubes > 30 Tage zurückliegen musste. Bei dem Großteil der Untersuchten (88 bzw. 83 %) handelte es sich bei dem letzten Krankheitsschub vor Baseline um einen wiederkehrenden Schub. Der mediane EDSS-Wert betrug im Satralizumab-Arm 4 und im Placebo-Arm 3,5 Punkte. Informationen zur jährlichen Schubrate oder zur Krankheitsdauer liegen nicht vor.

SAkuraSky

SAkuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit anschließender Open-Label-Extensionsperiode zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie im Vergleich zu Placebo plus einer immunsuppressiven Basistherapie bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit NMOSD. Es wurden 83 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu Satralizumab oder Placebo randomisiert, wovon 55 Personen einen AQP4-AK-positiven Status aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien; Europa/Andere) und jährlicher Schubrate zu Baseline (1; > 1). Der AQP4-AK-Status stellte kein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung dar.

Die Studienbehandlung umfasste jeweils in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie 120 mg Satralizumab bzw. Placebo als subkutane Injektion zu Woche 0, 2 und 4 und danach alle 4 Wochen und erfolgte bis zum Auftreten eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde, und/oder eines Protokoll-definierten Schubes bzw. bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode. Die immunsuppressive Basistherapie bestand aus einer bei Studieneinschluss seit mindestens 8 Wochen stabilen Monotherapie mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder oralen Kortikosteroiden. Für Personen < 18 Jahre waren auch die Kombinationen Azathioprin plus orale Kortikosteroide oder MMF plus orale Kortikosteroide erlaubt.

Nach Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes oder eines mit einer Notfalltherapie behandelten Schubes endete für die Studienteilnehmenden die doppelblinde Studienperiode. Für alle Patientinnen und Patienten bestand die Möglichkeit, in der Open-Label-Extensionsperiode mit Satralizumab behandelt zu werden.

Der primäre Endpunkt der Studie SAKuraSky war definiert als „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ während der doppelblinden Studienperiode. Als weitere

Endpunkte wurden u.a. die Behinderungsprogression, die Sehschärfe, Fatigue, Schmerzen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen erhoben.

Relevante Patientenpopulation (AQP4-AK-positiv) der Studie SAKuraSky

Die bewertungsrelevante Studienpopulation der Studie SAKuraSky bestand aus 52 Erwachsenen und 3 Jugendlichen mit AQP4-AK-positiver NMOSD, wovon 27 Personen zu Satralizumab und 28 zu Placebo randomisiert wurden (bei den Jugendlichen 1 Verum, 2 Placebo) (ITT-Population). Die Untersuchten stammten aus Asien (Satralizumab 48 % bzw. Placebo 46 %) und Europa/Andere (52 bzw. 54 %). Das mediane Alter betrug 44 Jahre im Satralizumab-Arm und 45 Jahre im Placebo-Arm. Es wurden nur Frauen eingeschlossen.

Gemäß Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden in den letzten 2 Jahren vor dem Screening mindestens 2 dokumentierte Schübe aufweisen, wovon mindestens ein Schub in den letzten 12 Monaten aufgetreten sein musste. Etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen wies jeweils eine jährliche Schubrate von 1 bzw. eine Schubrate von > 1 auf. Der mediane EDSS-Wert betrug im Satralizumab-Arm 4 und im Placebo-Arm 3,5 Punkte. Informationen zur Krankheitsdauer liegen nicht vor.

Mortalität

In den Studien wurden keine Todesfälle beobachtet.

Morbidität

Krankheitsschübe

Bei NMOSD handelt es sich um eine schubförmig verlaufende Erkrankung. Die Patientinnen und Patienten leiden an persistierenden neurologischen Defiziten, welche eine Folge inkomplett remittierender Schübe sind. Dementsprechend ist die Vermeidung bzw. Reduktion von Krankheitsschüben patientenrelevant.

Der primäre Endpunkt beider Studien war die „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ während der doppelblinden Studienperiode. Darüber hinaus wurden die Krankheitsschübe anhand von zwei weiteren Operationalisierungen dargestellt: Anteil Personen ohne Protokoll-definierten Schub und Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe). Die Patientinnen und Patienten, bei denen ein Krankheitsschub auftrat, mussten die doppelblinde, kontrollierte Studienphase verlassen, so dass jeweils nur der erste Krankheitsschub erfasst wurde. Daher bieten die Operationalisierungen „Anteil der Personen ohne Protokoll-definierten Schub“ und „Jährliche Schubrate“ keine zusätzlichen Informationen. Folglich wird für die Bewertung ausschließlich die Operationalisierung „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ abgebildet.

Als Krankheitsschub wurde das Neuaufreten oder die Verschlechterung neurologischer Symptome mit Bezug zu NMOSD definiert. Ein Protokoll-definierter Krankheitsschub wurde in einem mehrstufigen Prozess identifiziert: 1. Bericht über den Verdacht auf einen potentiellen Schub durch das behandelnde Studienpersonal, 2. EDSS-Schubbewertung durch das untersuchende Studienpersonal, 3. Prüfung durch ein verblindetes Endpunktkomitee.

In beiden Studien zeigte sich für die bewertungsrelevante Subpopulation jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Satralizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes. Im Zulassungsverfahren wurden von der EMA verschiedene Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt herangezogen (unter anderem „Klinische Schübe“, „Behandelte klinische Schübe“ und „Protokoll-definierte Krankheitsschübe unter Wertung von notfallbehandelten Schüben und Intensivierung der Basistherapie als Ereignisse“). Die Robustheit des in den primären Analysen beobachtenden Effekts konnte durch die Sensitivitätsanalysen zwar nicht umfänglich gestützt werden, jedoch stellt die präspezifizierte, primäre Analyse mit streng definierten Kriterien für eine standardisierte und möglichst objektive Beurteilung eines Schubes die methodisch validere Auswertung dar.

Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Das Fortschreiten der Behinderung stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die EDSS ist ein Instrument zur Beschreibung des Schweregrads der Behinderung bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die Ermittlung des EDSS-Werts basiert auf der neurologischen Untersuchung von 7 Funktionssystemen bzw. der Ermittlung von Einschränkungen in diesen Funktionen sowie der Beurteilung der Gehfähigkeit.

Für die Zeit bis zur EDSS-Progression zeigte sich in der Studie SAKuraStar ein statistisch signifikanter Vorteil von Satralizumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo. Die Behandlung mit Satralizumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie führte in der Studie SAKuraSky zu keinem statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo plus immunsuppressiver Basistherapie.

Sehschärfe (Snellen-Test)

Der mit Optikusneuritis einhergehende Visusverlust stellt ein relevantes Symptom bei NMOSD dar. Dementsprechend wird die Sehschärfe bzw. der Erhalt der Sehschärfe als patientenrelevant bewertet. Der Snellen-Sehtest ist ein Instrument zur Bestimmung der Sehschärfe.

Für beide Studien konnten aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten ab Studienwoche 48 nur deskriptive Daten zu Baseline und Woche 24 berücksichtigt werden, aus denen sich keine Aussagen zu den Effekten von Satralizumab auf die Sehschärfe ableiten lassen.

Lebensqualität

SF-36

Die Lebensqualität wurde in den vorliegenden Auswertungen nach Auftreten eines Schubes nicht erfasst. Dementsprechend lag bei beiden Studien der Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf die ITT-Population bereits zum ersten Erhebungszeitpunkt nach Baseline (Woche 24) in mindestens einem der beiden Studienarme < 70 %. Die Ergebnisse des SF-36 werden daher als nicht valide für die ITT-Population bewertet. Der Effekt von Satralizumab auf die Lebensqualität kann somit nicht beurteilt werden.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der UE erfolgte kontinuierlich während der gesamten Studie. Die vorgelegten Auswertungen beziehen sich auf den Beobachtungszeitraum vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag des Datenschnitts, dem Tag vor Beginn der Behandlung in der Open-Label-Extensionsperiode, dem Ende der Studie oder, bei Personen mit fehlender Nachbeobachtung, dem Tag des letzten Kontakts (je nachdem, was zuerst eintrat). Aufgrund der sich stark unterscheidenden Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen würde ein Vergleich der Ereignisraten zu verzerrenden Ergebnissen führen. Der pharmazeutische Unternehmer hat daher (ab einem Auftreten von 10 Ereignissen pro Vergleich) Ereigniszeitanalysen anhand eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells vorgelegt.

Für die relevante Teilpopulation zeigten sich in beiden Studien zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE). Für schwere UE ergab sich in der Studie SAKuraStar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, in der Studie SAKuraSky konnte aufgrund der niedrigen Zahl der Ereignisse kein Effektschätzer berechnet werden. Auch für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, konnte aufgrund zu geringer Ereigniszahlen kein Effektschätzer berechnet werden.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Satralizumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind, liegen Ergebnisse der beiden randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien SAKuraStar und SAKuraSky vor. In der Studie SAKuraStar wurden Erwachsene im Rahmen einer Monotherapie und in der Studie SAKuraSky Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in Kombination mit immunsuppressiver Basistherapie untersucht. Die relevante Teilpopulation umfasst AQP4-IgG-seropositive Patientinnen und Patienten und damit in beiden Studien jeweils ca. 67% der Gesamtpopulation.

In beiden Studien sind keine Todesfälle aufgetreten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich in beiden Studien jeweils im Endpunkt Krankheitsschübe in der Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Satralizumab gegenüber Placebo. Aufgrund der methodisch valideren Aussagekraft der Protokoll-definierten Schübe stellen die zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen den positiven Effekt von Satralizumab auf die Reduktion der Krankheitsschübe nicht in Frage.

Für den Endpunkt Behinderungsprogression (EDSS-basiert) zeigte sich zudem in der Zeit bis zur EDSS-Progression ein statistisch signifikanter Vorteil in der Studie SAKuraStar zugunsten von Satralizumab als Monotherapie gegenüber Placebo, wohingegen sich in der Studie SAKuraSky kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte. Für den Endpunkt Sehschärfe liegen ausschließlich deskriptive Daten vor. Für weitere in der Indikation patientenrelevante Endpunkte wie Fatigue und Schmerzen liegen keine

bewertbaren Daten vor. Insgesamt werden die Vorteile in den Endpunkten Krankheitsschübe und Behinderungsprogression im Ausmaß als gering bewertet.

In der Kategorie Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich für schwerwiegende UE in beiden Studien und für schwere UE in der Studie SAKuraStar keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Satralizumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als gering ein.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien SAKuraStar und SAKuraSky.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Studien jeweils als unklar eingeschätzt. Limitationen bestehen in beobachteten, von der EMA im EPAR kritisch diskutierten GCP-Verstößen bei der Durchführung beider Studien.

Da NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Krankheitsschüben einhergeht, werden Betroffene im deutschen Versorgungskontext regelhaft ab dem ersten Schub mit einer Immuntherapie zur Prävention weiterer Schübe behandelt. In der Studie SAKuraStar wurden die Patientinnen und Patienten im Kontroll-Arm hingegen mit Ausnahme der Schmerztherapie nur mit Placebo behandelt. In der Studie SAKuraSky erhielten die Patientinnen und Patienten im Rahmen der immunsuppressiven Basistherapie größtenteils eine Monotherapie mit oralen Kortikosteroiden oder eine Monotherapie mit Azathioprin. Es ist somit davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studien keine dem derzeit angesehenen Versorgungsstandard entsprechende Therapie ihrer NMOSD-Erkrankung erhielten.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Enspryng“ mit dem Wirkstoff Satralizumab.

Enspryng wurde als Orphan Drug für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), die anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositiv sind, als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zugelassen.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der RCTs SAKuraStar und SAKuraSky vor. In der Studie SAKuraStar wurden Erwachsene im Rahmen einer Monotherapie und in der Studie SAKuraSky Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in

Kombination mit immunsuppressiver Basistherapie untersucht. Die jeweils relevante Teilpopulation umfasst AQP4-IgG-seropositive Patientinnen und Patienten.

In beiden Studien traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ in beiden Studien jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Satralizumab. Für den Endpunkt „Zeit bis EDSS-Progression“ zeigte sich in einer Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Satralizumab. Insgesamt werden die Vorteile in den Endpunkten Krankheitsschübe und Behinderungsprogression im Ausmaß als gering bewertet.

Für die Kategorie der Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurden für Schwerwiegende UE und Schwere UE keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Da die Patientinnen und Patienten in beiden Studien im Vergleichsarm keine dem aktuellen Versorgungsstandard entsprechende Therapie der NMOSD erhielten und zudem das Verzerrungspotential auf Studienebene unklar ist, ist die Aussagekraft der vorgelegten Daten mit Unsicherheiten behaftet.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten (ca. 460 – 5050) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG.

Unsicherheiten bestehen insbesondere im Hinblick auf abweichende Prävalenzangaben aus der Literatur, der Schätzung anhand von ausschließlich vollstationär behandelten Fällen und veralteten Diagnosekriterien bezüglich der Auswertung des NEMOS-Registers.

Insgesamt ist bei der Obergrenze tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enspryng (Wirkstoff: Satralizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enspryng-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Satralizumab ist von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Neurologie oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Nervenheilkunde oder von einer Fachärztin/ einem Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie mit Erfahrung in der Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen durchzuführen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Dieser enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko von Infektionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht Erwachsene: 77,0 kg; durchschnittliches Körpergewicht 12-Jährige: 47,1 kg).²

Für die Dosierung der Kombinationspartner wurden die in der Zulassungsstudie SAKuraSky festgelegten maximalen Tagesdosierungen herangezogen. Es handelt sich um eine Obergrenze, die patientenindividuellen Dosierungen können darunter liegen. Für die oralen Kortikosteroide wurde auch aufgrund der Angaben zur Dosierung beispielhaft Prednisolon dargestellt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Satralizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13
ggf. in Kombination mit:				
Prednisolon	1 x täglich	365	1	365
Azathioprin	1 x täglich	365	1	365
Mycophenolatmofetil	2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Satralizumab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	13	13 x 120 mg
ggf. in Kombination mit:					

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednisolon	15 mg	15 mg	1 x 10 mg+ 1 x 5 mg	365	365 x 10 mg+ 365 x 5 mg
Azathioprin	3 mg/kg = 141,3 mg	150 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	365	365 x 100 mg + 365 x 50 mg
	231 mg	225 mg	2 x 100 mg + 1 x 25 mg		730 x 100 mg + 365 x 25 mg
Mycophenolatmofetil	1,5 g	3 g	6 x 500 mg	365	2190 x 500 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Satralizumab 120 mg	3 ILO	29.841,89 €	1,77 €	1.701,00 €	28.139,12 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Prednisolon 10 mg ³	100 TAB	17,54 €	1,77 €	0,51 €	15,26 €
Prednisolon 5 mg ³	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
Azathioprin 100 mg ³	100 FTA	57,74 €	1,77 €	3,69 €	52,28 €
Azathioprin 50 mg ³	100 FTA	40,40 €	1,77 €	2,32 €	36,31 €
Azathioprin 25 mg ³	100 FTA	29,50 €	1,77 €	1,46 €	26,27 €
Mycophenolatmofetil 500 mg ³	250 FTA	465,58 €	1,77 €	35,95 €	427,86 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

³ Festbetrag

4. **Verfahrensablauf**

Am 5. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Satralizumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 6. Dezember 2021 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 21. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	30. November 2021 14. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken