



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Satralizumab

Vom 6. Januar 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss	16
6.	Anhang	24
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	38

5.2	Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)	58
5.3	Stellungnahme der Horizon Therapeutics GmbH	66
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	75
D.	Anlagen	80
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	80

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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.

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

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-Steuer (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.

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

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:					
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 (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Satralizumab 120 mg	3 ILO	29.841,89 €	1,77 €	1.701,00 €	28.139,12 €
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-Tabax: 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

³ Festbetrag

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.

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

5. 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Januar 2022 (BAnz AT 04.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Satralizumab wie folgt ergänzt:

Satralizumab

Beschluss vom: 6. Januar 2022

In Kraft getreten am: 6. Januar 2022

BAnz AT 18.02.2022 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2021):

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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Satralizumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Satralizumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile bei den Krankheitsschüben und der Behinderungsprogression.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SAKuraStar: RCT; Satralizumab vs. Placebo

Studie SAKuraSky: RCT; Satralizumab + immunsuppressive Basistherapie vs. Placebo + immunsuppressive Basistherapie

Relevante Teilpopulation: anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG-)seropositive Patienten und Patientinnen

Mortalität

Endpunkt, Studie	Satralizumab		Placebo		Satralizumab vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität					
SAkuraStar	41	0	23	0	-
SAkuraSky	27	0	28	0	-

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Oktober 2021) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt, Studie	Satralizumab		Placebo		Satralizumab vs. Placebo
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Zensierungen n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Zensierungen n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Krankheitsschübe					
Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes					
SAkuraStar ^b	41	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (22,0) 32 (78,0)	23	58,0 [11,7; n. b.] 13 (56,5) 10 (43,5)	0,26 [0,11; 0,63]; 0,0014 ^d
SAkuraSky ^c	27	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (11,1) 24 (88,9)	28	144,3 [29,4; n. b.] 12 (42,9) 16 (57,1)	0,21 [0,06; 0,75]; 0,0086 ^e
Behinderungsprogression (EDSS-basiert)					
Zeit bis zur EDSS-Progression					
SAkuraStar ^b	41	n. b. [121,0; n. b.] 11 (26,8) 30 (73,2)	23	47,1 [13,0; n. b.] 11 (47,8) 12 (52,2)	0,34 [0,14; 0,82]; 0,0124 ^b
SAkuraSky ^c	27	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (18,5) 22 (81,5)	28 ^f	113,4 [23,1; 178,6] 11 (40,7) 16 (59,3)	0,36 [0,12; 1,06]; 0,0529 ^c

Endpunkt, Studie	Satralizumab			Placebo		
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Werte zu Woche 24 MW (SD)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Werte zu Woche 24 MW (SD)
Sehschärfe (Snellen-Test)^g						
Rechtes Auge						
SAkuraStar	41	0,58 (0,80)	0,65 (0,96)	23	0,69 (1,03)	0,61 (0,91)
SAkuraSky	27	0,32 (0,54)	0,40 (0,65)	28	0,58 (0,99)	0,61 (0,98)
Linkes Auge						
SAkuraStar	41	0,68 (0,91)	0,68 (0,91)	23	0,55 (0,93)	0,66 (1,14)
SAkuraSky	27	0,78 (1,17)	0,85 (1,24)	28	0,40 (0,79)	0,41 (0,85)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung im SF-36
Daten sind nicht bewertbar.

Nebenwirkungen

Endpunkt, Studie	Satralizumab		Placebo		Satralizumab vs. Placebo
	N ^h	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N ^h	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Hazard ratio [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads					
SAkuraStar	41	36 (87,8)	23	16 (69,6)	-
SAkuraSky	28	25 (89,3)	28	27 (96,4)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (Schwere UE)					
SAkuraStar	41	11 (26,8)	23	2 (8,7)	1,87 [0,41; 8,54]; 0,4119
SAkuraSky	28	5 (17,9)	28	4 (14,3)	nicht berechnet
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
SAkuraStar	41	7 (17,1)	23	3 (13,0)	0,72 [0,18; 2,83]; 0,6368
SAkuraSky	28	9 (32,1)	28	7 (25,0)	1,08 [0,40; 2,92]; 0,8790
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^j					
SAkuraStar	41	0	23	1 (4,3)	nicht berechnet
SAkuraSky	28	3 (10,7)	28	4 (14,3)	nicht berechnet
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Erhöhte ALT oder AST (> 3× ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Billirubin (> 2× oberer ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus					
SAkuraStar	41	0	23	0	-
SAkuraSky	28	0	28	0	-
Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation					
SAkuraStar	41	0	23	0	-
SAkuraSky	28	0	28	0	-
Infektionen, die eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten					
SAkuraStar	41	6 (14,6)	23	0	-
SAkuraSky	28	2 (7,1)	28	3 (10,7)	-

Infektionen mit opportunistischen Erregern, welche eine orale Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten					
SAkuraStar	41	2 (4,9)	23	4 (17,4)	-
SAkuraSky	28	1 (3,6)	28	5 (17,6)	-
Injektionsbedingte Reaktion					
SAkuraStar	41	4 (9,8)	23	3 (13,0)	-
SAkuraSky	28	2 (7,1)	28	1 (3,6)	-
<p>a) ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.</p> <p>b) Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Studie SAkuraStar im Satralizumab-Arm 96,7 und im Placebo-Arm 60,1 Wochen.</p> <p>c) Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Studie SAkuraSky im Satralizumab-Arm 139,4 und im Placebo-Arm 40,2 Wochen.</p> <p>d) Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion; Immunsuppressiva/Andere) und letzter Schub im Jahr vor Baseline (erster Schub; wiederkehrender Schub) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.</p> <p>e) Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit jährlicher Schubrate (1; > 1) und Region (Asien; Europa/Andere) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.</p> <p>f) Es wurden nur 27 der 28 Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>g) Geringere Werte bedeuten eine bessere Sehschärfe.</p> <p>h) Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.</p> <p>i) Hazard Ratio basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell; p-Wert: Log-Rank-Test.</p> <p>j) Der Abbruch der Studienmedikation nach einem Protokoll-definierten Schub (in Studie SAkuraSky auch nach einem Schub, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde) stellt ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.</p>					
<p>Verwendete Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AQP4-AK = Aquaporin-4-Antikörper; AST = Aspartat-Aminotransferase; EDSS = Expanded Disability Status Scale; FSS = Functional System Score; ITT = Intention-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl an Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung; SF-36 = Short form (36) Gesundheitsfragebogen; ULN = Upper Limit of Normal; vs. = versus</p>					

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

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

ca. 460–5 050 Patientinnen und Patienten

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Satralizumab	121 936,19 €
ggf. in Kombination mit:	
Prednisolon	103,37 €
Azathioprin	323,35 € - 477,53 €
Mycophenolatmofetil	3 748,05 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Januar 2022 (BAnz AT 04.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Satralizumab wie folgt ergänzt:

Satralizumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Juni 2021):

Ensprung 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 Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Satralizumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Satralizumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Oktober 2021), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile bei den Krankheitsschüben und der Behinderungsprogression.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie SAKuraStar: RCT; Satralizumab vs. Placebo

Studie SAKuraSky: RCT; Satralizumab + immunsuppressive Basistherapie vs. Placebo + immunsuppressive Basistherapie

Relevante Teilpopulation: anti-Aquaporin-4-IgG-(AQP4-IgG)-seropositive Patienten und Patientinnen

Mortalität

Endpunkt, Studie	Satralizumab		Placebo		Satralizumab vs. Placebo
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesamt mortalität					
SAKuraStar	41	0	23	0	–
SAKuraSky	27	0	28	0	–

Morbidität

Endpunkt, Studie	Satralizumab		Placebo		Satralizumab vs. Placebo
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Zensierungen n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Zensierungen n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Krankheitsschübe					
Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes					
SAKuraStar ^b	41	n. b. [n. b.; n. b.] 9 (22,0) 32 (78,0)	23	58,0 [11,7; n. b.] 13 (56,5) 10 (43,5)	0,26 [0,11; 0,63]; 0,0014 ^d
SAKuraSky ^c	27	n. b. [n. b.; n. b.] 3 (11,1) 24 (88,9)	28	144,3 [29,4; n. b.] 12 (42,9) 16 (57,1)	0,21 [0,06; 0,75]; 0,0086 ^e

Krankheitsschübe

Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes

SAKuraStar ^b	41	n. b. [121,0; n. b.] 11 (26,8) 30 (73,2)	23	47,1 [13,0; n. b.] 11 (47,8) 12 (52,2)	0,34 [0,14; 0,82]; 0,0124 ^b
SAKuraSky ^c	27	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (18,5) 22 (81,5)	28 ^f	113,4 [23,1; 178,6] 11 (40,7) 16 (59,3)	0,36 [0,12; 1,06]; 0,0529 ^c

Behinderungsprogression (EDSS-basiert)

Zeit bis zur EDSS-Progression

SAKuraStar ^b	41	n. b. [121,0; n. b.] 11 (26,8) 30 (73,2)	23	47,1 [13,0; n. b.] 11 (47,8) 12 (52,2)	0,34 [0,14; 0,82]; 0,0124 ^b
SAKuraSky ^c	27	n. b. [n. b.; n. b.] 5 (18,5) 22 (81,5)	28 ^f	113,4 [23,1; 178,6] 11 (40,7) 16 (59,3)	0,36 [0,12; 1,06]; 0,0529 ^c



Endpunkt, Studie	Satralizumab			Placebo		
	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Werte zu Woche 24 MW (SD)	N	Werte zu Baseline MW (SD)	Werte zu Woche 24 MW (SD)
Sehschärfe (Snellen-Test)^g						
Rechtes Auge						
SAkuraStar	41	0,58 (0,80)	0,65 (0,96)	23	0,69 (1,03)	0,61 (0,91)
SAkuraSky	27	0,32 (0,54)	0,40 (0,65)	28	0,58 (0,99)	0,61 (0,98)
Linkes Auge						
SAkuraStar	41	0,68 (0,91)	0,68 (0,91)	23	0,55 (0,93)	0,66 (1,14)
SAkuraSky	27	0,78 (1,17)	0,85 (1,24)	28	0,40 (0,79)	0,41 (0,85)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Veränderung im SF-36						
Daten sind nicht bewertbar.						
Nebenwirkungen						
Endpunkt, Studie	Satralizumab		Placebo		Satralizumab vs. Placebo	
	N ^h	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^h	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ⁱ	
Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads						
SAkuraStar	41	36 (87,8)	23	16 (69,6)	-	
SAkuraSky	28	25 (89,3)	28	27 (96,4)	-	
Schwere unerwünschte Ereignisse (Schwere UE)						
SAkuraStar	41	11 (26,8)	23	2 (8,7)	1,87 [0,41; 8,54]; 0,4119	
SAkuraSky	28	5 (17,9)	28	4 (14,3)	nicht berechnet	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)						
SAkuraStar	41	7 (17,1)	23	3 (13,0)	0,72 [0,18; 2,83]; 0,6368	
SAkuraSky	28	9 (32,1)	28	7 (25,0)	1,08 [0,40; 2,92]; 0,8790	
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^j						
SAkuraStar	41	0	23	1 (4,3)	nicht berechnet	
SAkuraSky	28	3 (10,7)	28	4 (14,3)	nicht berechnet	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Erhöhte ALT oder AST (> 3 × ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin (> 2 × oberer ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus						
SAkuraStar	41	0	23	0	-	
SAkuraSky	28	0	28	0	-	
Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation						
SAkuraStar	41	0	23	0	-	
SAkuraSky	28	0	28	0	-	



Endpunkt, Studie	Satralizumab		Placebo		Satralizumab vs. Placebo
	N ^h	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^h	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Infektionen, die eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten					
SAkuraStar	41	6 (14,6)	23	0	–
SAkuraSky	28	2 (7,1)	28	3 (10,7)	–
Infektionen mit opportunistischen Erregern, welche eine orale Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten					
SAkuraStar	41	2 (4,9)	23	4 (17,4)	–
SAkuraSky	28	1 (3,6)	28	5 (17,6)	–
Injektionsbedingte Reaktion					
SAkuraStar	41	4 (9,8)	23	3 (13,0)	–
SAkuraSky	28	2 (7,1)	28	1 (3,6)	–

- a ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.
- b Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Studie SAkuraStar im Satralizumab-Arm 96,7 und im Placebo-Arm 60,1 Wochen.
- c Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Studie SAkuraSky im Satralizumab-Arm 139,4 und im Placebo-Arm 40,2 Wochen.
- d Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion; Immunsuppressiva/Andere) und letzter Schub im Jahr vor Baseline (erster Schub; wiederkehrender Schub) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.
- e Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit jährlicher Schubrate (1; > 1) und Region (Asien; Europa/Andere) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.
- f Es wurden nur 27 der 28 Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt.
- g Geringere Werte bedeuten eine bessere Sehschärfe.
- h Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.
- i Hazard Ratio basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell; p-Wert: Log-Rank-Test.
- j Der Abbruch der Studienmedikation nach einem Protokoll-definierten Schub (in Studie SAkuraSky auch nach einem Schub, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde) stellt ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

Verwendete Abkürzungen:

ALT = Alanin-Aminotransferase; AQP4-AK = Aquaporin-4-Antikörper; AST = Aspartat-Aminotransferase; EDSS = Expanded Disability Status Scale; FSS = Functional System Score; ITT = Intention-to-Treat; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl an Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung; SF-36 = Short form (36) Gesundheitsfragebogen; ULN = Upper Limit of Normal; vs. = versus

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

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

ca. 460 – 5 050 Patientinnen und Patienten

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.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Satralizumab	121 936,19 €
gegebenenfalls in Kombination mit:	
Prednisolon	103,37 €
Azathioprin	323,35 € – 477,53 €
Mycophenolatmofetil	3 748,05 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. Januar 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Satralizumab zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. Juli 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Satralizumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 6. Dezember 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Satralizumab
- **Handelsname:** Enspryng
- **Therapeutisches Gebiet:** Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Roche Pharma AG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-15-D-693)

Modul 1

(pdf 951,02 kB)

Modul 2

(pdf 902,91 kB)

Modul 3

(pdf 553,59 kB)

Modul 4

(pdf 4,00 MB)

Modul 4 Anhang

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/715/>

15.10.2021 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.10.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2,25 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 358,04 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2021
 - Mündliche Anhörung: 22.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.11.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 05.11.2021 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Satralizumab - 2021-07-15-D-693*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 22.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Satralizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, Anti-Aquaporin)
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. November 2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Satralizumab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Roche Pharma AG	04.11.2021
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)	03.11.2021
Horizon Therapeutics GmbH	05.11.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Roche Pharma AG						
Fr. Schlagmüller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Pfeiffer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Flacke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Zortel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)						
Hr. Prof. Dr. Mäurer	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Horizon Therapeutics GmbH						
Hr. Herzig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Potthoff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	k.A.	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	04. November 2021
Stellungnahme zu	Satralizumab / Enspryng®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Orphan-Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Satralizumab (Enspryng®) als krankheitsmodifizierende Therapie in der seltenen, nicht heilbaren Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), wurde für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, die Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-positiv sind, ein erheblicher Zusatznutzen demonstriert. Aus diesem Anwendungsgebiet leiten sich die folgenden maßgeblichen Vorteile ab:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei der NMOSD ist die Schubprävention oberstes Therapieziel, da jeder Schub ein hohes Risiko bleibender funktioneller Defizite und körperlicher Behinderung birgt. Charakteristisch für die Erkrankung ist, dass fast ausschließlich Schübe für die körperlichen Einschränkungen Ursache sind (1–5). Satralizumab zeigt sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie eine gegenüber dem jeweiligen Vergleichsarm statistisch signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von Krankheitsschüben von nahezu 80 % und hiermit einhergehend eine deutliche Verzögerung der Behinderungsprogression um über 60 %. Die Verhinderung von Schüben und von körperlichen Einschränkungen sind von erheblicher Patientenrelevanz.• Satralizumab zeigt sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie ein gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil. Unter Satralizumab entstehen im Vergleich zu einer Placebobehandlung nicht mehr unerwünschte Ereignisse (UE). Auch	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als ergänzende Therapie zu oralen Immunsuppressiva erhöht Satralizumab als immunmodulierende Therapie nicht das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen, insbesondere auch nicht von Infektionen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Aus dem Anwendungsgebiet von Satralizumab ergeben sich zwei unmittelbar patientenrelevante Nutzenattribute: Satralizumab kann bereits nach dem ersten Schub und der Diagnosestellung angewendet werden; daneben ist es das erste Arzneimittel in der NMOSD, welches auch für Jugendliche ab 12 Jahren zugelassen ist. <p>Vor dem Hintergrund, dass die NMOSD mehr als hundertmal seltener als die Multiple Sklerose ist und auch aufgrund ihrer vielfältigen klinischen Manifestationsformen hohe Anforderungen an die Evidenzgenerierung stellt, sollten die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Schubprävention und Verzögerung der Behinderungsprogression zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden (6, 7). In zwei randomisierten kontrollierten Studien konnten hier klinisch relevante Effekte für Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie gezeigt werden. Dies bedeutet für die Patienten einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vorliegende Stellungnahme adressiert wesentliche Punkte aus der Dossierbewertung vom 15.10.2021, die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in seiner finalen Entscheidung zum Zusatznutzen berücksichtigt werden sollten. Thematisiert werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bewertung der Krankheitsschübe und Behinderungsprogression 2. Bewertung der Verträglichkeit 3. Anmerkungen zum Zulassungsverfahren 4. Zusätzliche Informationen zu den bewertungsrelevanten Studienpopulationen 	
	<p>1. Bewertung der Krankheitsschübe und Behinderungsprogression</p> <p>Im Gegensatz zur Multiplen Sklerose ist die NMOSD eine klinisch fast immer rein schubförmig verlaufende chronische Erkrankung. Ein zentraler Unterschied zur Multiplen Sklerose besteht außerdem in dem höheren Risiko für das Auftreten inkomplett remittierender Schübe, die zu persistierenden neurologischen Defiziten und damit einhergehenden körperlichen Behinderungen führen. Die Schübe können sich nicht nur an dem in der Erkrankungsbezeichnung berücksichtigten Rückenmark (Myelitis) und Sehnerv (Optica) manifestieren, sondern präsentieren sich häufig auch an weiteren neuronalen Strukturen, wie insbesondere dem Hirnstamm und dem</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	<p>Großhirn und sind nur in seltenen Fällen klinisch vollständig reversibel (1, 4, 5). Vor diesem Hintergrund ist die Verhinderung des nächsten Schubes für den einzelnen Patienten von herausragender Relevanz.</p> <p>Der G-BA erkennt diese Konstellation in seiner Nutzenbewertung grundsätzlich an. Den auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) basierenden Endpunkten zur Vermeidung bzw. Reduktion von Krankheitsschüben wird eine hohe Patientenrelevanz beigemessen. Der Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ wird im Rahmen der Nutzenbewertung akzeptiert.</p> <p>Neben dieser Anerkennung formuliert der G-BA in seiner Nutzenbewertung Kritik an einigen darüber hinaus gehenden Ausführungen des Nutzendossiers zu den Krankheitsschüben – hierauf soll im Folgenden eingegangen werden:</p>	
S. 24	<p><i>Berücksichtigung der Endpunkte „Anteil schubfreier Patienten“ und „Jährliche Schuberate“</i></p> <p>Der G-BA verzichtet auf eine separate Darstellung der genannten Endpunkte mit der Begründung, dass diese bereits in der Operationalisierung zur „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ abgebildet seien.</p>	<p>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 Schuberate</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	<p>Die „Jährliche Schubrate“ und der „Anteil schubfreier Patienten“ liefern jedoch patientenrelevante Informationen, auch wenn basierend auf dem Studiendesign nur ein Schub in der doppelblinden Studienphase zulässig war. Mit einer medianen Beobachtungsdauer von 96,7 Wochen bzw. 139,4 Wochen im Satralizumab-Arm und 60,1 Wochen bzw. 40,2 Wochen im Vergleichsarm (SAkuraStar bzw. SAkuraSky) wurden die Patienten hinreichend lange beobachtet, um aussagekräftige Ergebnisse zu demonstrieren. Satralizumab reduziert in beiden Studien die jährliche Schubrate um fast 90 % gegenüber den Vergleichsarmen. Über 80 % der Patienten unter Satralizumab erlitten im Beobachtungszeitraum keinen Schub, wohingegen in den Vergleichsarmen bei jedem zweiten Patienten ein Schub auftrat. Diese Analysen demonstrieren in der Gesamtschau den erheblichen Zusatznutzen von Satralizumab.</p> <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <p>Der G-BA merkt an, dass „unklar ist, wie mit fehlenden Werten oder bspw. mit „Lost to Follow-up“ bei der Auswertung zum Anteil der Personen ohne Schub umgegangen wurde.“</p> <p>Patienten, die nicht die komplette doppelblinde geplante Studienphase beobachtet wurden und keinen Schub hatten, wurden in der Analyse als Patienten ohne Schub gewertet.</p>	<p>(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.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die SAKuraStar (Randomisierung 2:1) waren das:</p> <ul style="list-style-type: none">• 3 Patienten im Satralizumab-Arm (7,3 %)• 2 Patienten im Vergleichsarm (8,7 %) <p>Die kürzeste Beobachtungszeit dieser Patienten war 385 Tage (Mittelwert: 649) im Satralizumab-Arm und 420 Tage (Mittelwert: 509) im Vergleichsarm.</p> <p>Für die SAKuraSky (Randomisierung 1:1) waren das:</p> <ul style="list-style-type: none">• 3 Patienten im Satralizumab-Arm (11,1 %)• 6 Patienten im Vergleichsarm (21,4 %) <p>Die kürzeste Beobachtungszeit dieser Patienten war 105 Tage (Mittelwert: 576) im Satralizumab-Arm und 81 Tage (Mittelwert: 416) im Vergleichsarm.</p> <p>Damit wurde jeweils in beiden Studien bei im Mittel längerer Beobachtungszeit unter Satralizumab ein höherer Anteil der Patienten im Vergleichsarm als Patient ohne Schub gewertet. Bei ausreichend langer Beobachtungszeit bildet das Vorgehen daher eine konservative Schätzung ab. Das bedeutet, dass die therapeutische Wirkung von Satralizumab unterschätzt sein könnte.</p> <p>Fazit:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 72	<p>Für die TTE-Analysen wurde das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse ausgewertet. Das bedeutet, dass bei einer Person, bei der ein UE in verschiedenen Schweregraden auftrat, jeder Schweregrad in den entsprechenden Ereigniszeitanalysen berücksichtigt wurde. Unerwünschte Ereignisse wurden durch den behandelnden Studienarzt erhoben.</p> <p>Der G-BA adressiert in seiner Bewertung, dass in der SAKuraSky für „die bewertungsrelevante Subpopulation im Satralizumab-Arm eine Person mehr in der Safety-Population (N = 28) als in der ITT-Population (N = 27) zugeordnet“ ist.</p> <p>Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts (06.06.2018) war ein Patient noch nicht randomisiert und ging somit nicht in die Analyse ein, da für diesen zu diesem Zeitpunkt keine Daten vorlagen.</p> <p>Die Analyse der Safety-Population basierte dagegen auf dem auf Anforderung der FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens durchgeführten Datenschnitt (18.02.2020). Zu diesem Zeitpunkt war der Patient in den Satralizumab-Arm randomisiert worden und wurde entsprechend in den Safety-Auswertungen dargestellt. Die doppelblinde Studienphase war zu diesem Zeitpunkt bereits beendet. In dieser Phase trat bei dem Patienten kein Schub auf.</p> <p>Fazit:</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die dargestellten Analysen sind aussagekräftig und demonstrieren die Verträglichkeit und Sicherheit von Satralizumab in der Monotherapie und in Kombination mit immunsupprimierenden Therapien bei NMOSD und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	
S. 69	<p>3. Anmerkungen zum Zulassungsverfahren</p> <p>Der G-BA bezieht sich in seinen Ausführungen zum Verzerrungspotential auf Unterlagen der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA). Alle Inhalte des Zulassungsverfahrens sind im European Public Assessment Report (EPAR) dokumentiert, insbesondere die ausführliche Untersuchung der Zulassungsthemen und die finale Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) (EPAR S.127–128) (8). Alle Punkte, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens angemerkt waren, wurden detailliert beleuchtet und diskutiert. Das CHMP kommt zu dem Entschluss, dass keine wesentlichen Auswirkungen auf die gesamthaften Ergebnisse der Zulassungsstudien vorliegen. Für Satralizumab bestehen diesbezüglich keine zulassungsbedingten Auflagen. Das CHMP führt in seiner Bewertung aus, dass Satralizumab in beiden pivotalen Studien einen klinisch relevanten Effekt für AQP4-AK-positive NMOSD-Patienten hat (S.128). Final</p>	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.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde für Satralizumab mehrheitlich ein positives Votum ausgesprochen, was am 24.06.2021 zur Zulassung von Satralizumab in der europäischen Union führte.</p> <p>Fazit:</p> <p>Das CHMP kommt in seiner Bewertung zu dem Urteil, dass beide Zulassungsstudien eine klinisch relevante Wirksamkeit von Satralizumab zur Behandlung der AQP4-AK-positiven NMOSD demonstrieren.</p>	
S. 48	<p>4. Zusätzliche Informationen zu den bewertungsrelevanten Studienpopulationen</p> <p>Der G-BA adressiert in seiner Bewertung, dass vereinzelte Informationen zur Charakterisierung der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Population nicht vorliegen.</p> <p>Diese Daten werden gemäß der Nutzenbewertung des G-BA mit der Stellungnahme nachgereicht (siehe Appendix, Tabelle 1). Insgesamt sind die Patientencharakteristika in den AQP4-AK-positiven Studienpopulationen vergleichbar.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtfazit:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bei der seltenen, chronischen Erkrankung NMOSD ist die Schubprävention oberstes Therapieziel, da jeder Schub das Risiko für die Entstehung funktioneller Defizite und körperlicher Behinderung birgt.• Zwei positive randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien demonstrieren die Wirksamkeit von Satralizumab in der Schubprävention durch den primären Endpunkt „Zeit bis zum Protokoll-definierten Schub“.• Die weiteren Operationalisierungen „Jährliche Schubrate“ und „Anteil schubfreier Patienten“ liefern relevante Informationen zum Endpunkt Krankheitsschübe und sollten daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.• Die im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse zur Verträglichkeit und Sicherheit von Satralizumab sind aussagekräftig und sollten zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden.	

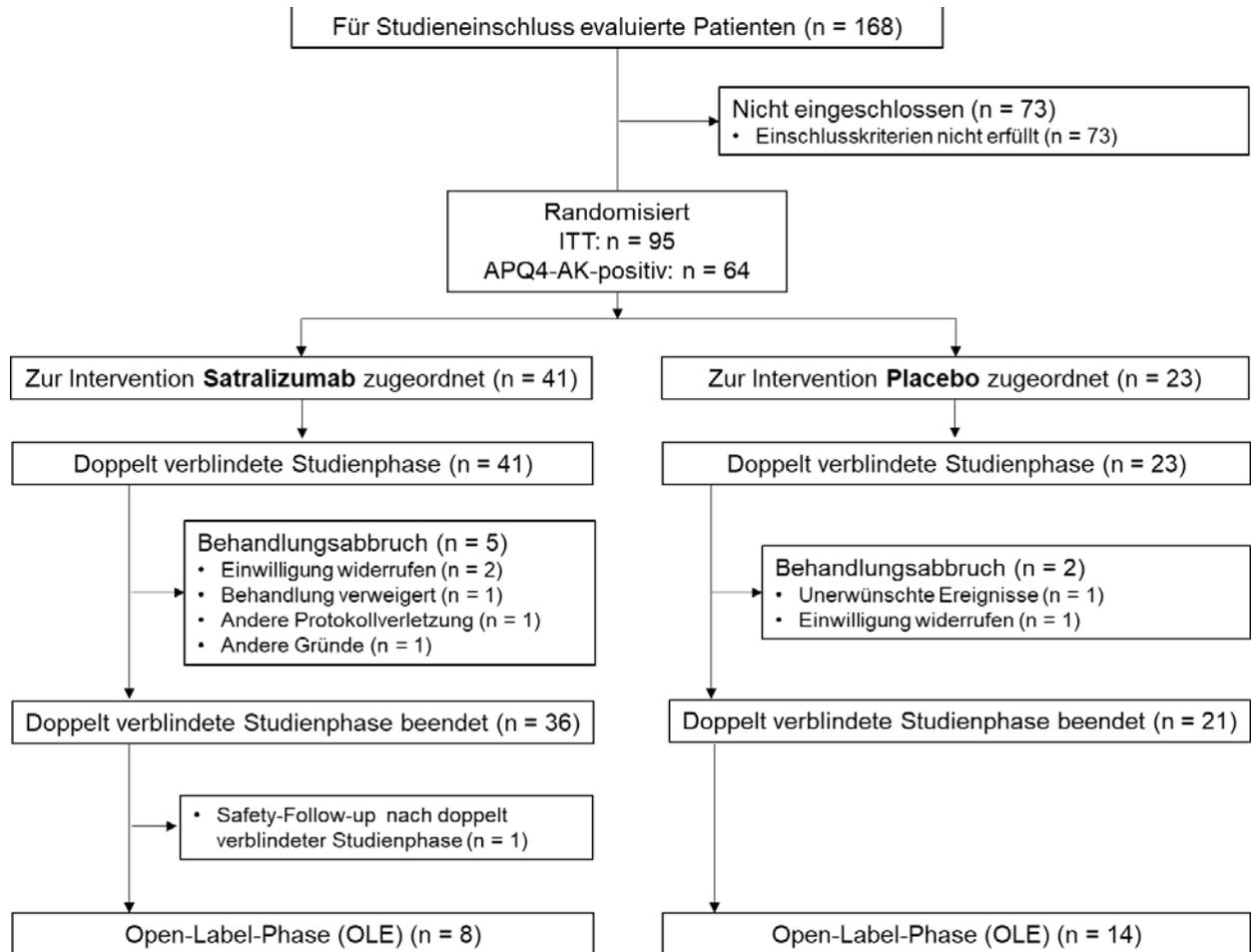
Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Satralizumab stellt eine wirksame und sichere Therapieoption für AQP4-AK-positive NMOSD-Patienten ab 12 Jahren dar, die unmittelbar nach Diagnosestellung, bereits nach dem ersten Schub eingesetzt werden kann. Durch die subkutane, vierwöchentliche Gabe lässt sich Satralizumab leicht in den Alltag integrieren. Dies bedeutet für die Betroffenen einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	

Appendix

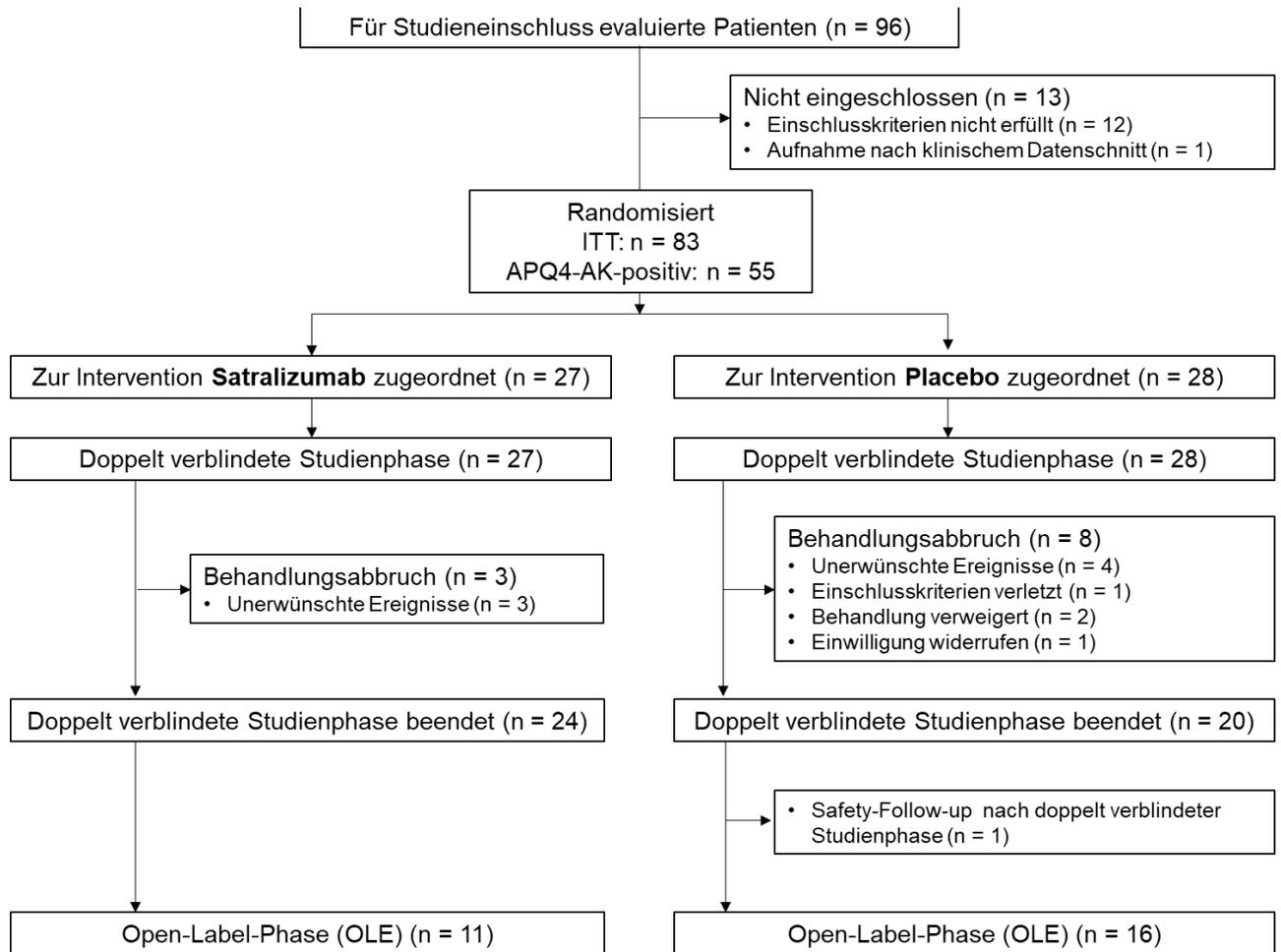
Patientenfluss

Abbildung 1: Flussdiagramm der bewertungsrelevanten Studienpopulation, SakuraStar



Zwei Patienten im Satralizumab-Arm hatten einen Schub, bevor sie die doppelblinde Phase verlassen haben

Abbildung 2: Flussdiagramm der bewertungsrelevanten Studienpopulation, SakuraSky



Zwei Patienten im Vergleichsarm (Placebo) hatten einen Schub, bevor sie die doppelblinde Phase verlassen haben

Charakterisierung der AQP4-AK-positiven Subpopulation

Tabelle 1: Charakterisierung der AQP4-AK-positiven Subpopulation der SAKuraStar und SAKuraSky

	SAKuraStar		SAKuraSky	
	Satralizumab n = 41	Placebo n = 23	Satralizumab + IST n = 27	Placebo + IST n = 28
Altersgruppen [Jahre], n (%)				
< 65	40 (97,6)	23 (100)	24 (88,9)	27 (96,4)
≥ 65	1 (2,4)	0	3 (11,1)	1 (3,6)
Krankheitsdauer [Monate]				
MW (SD)	65,25 (81,57)	45,34 (51,44)	65,11 (71,45)	53,84 (51,08)
Median	51,75	23,61	60,50	29,21
Min. – Max.	2,21– 458,53	4,37– 173,21	6,15– 381,15	9,53– 208,81
Jährliche Schubrate				
MW (SD)	0,91 (0,50)	1,02 (0,51)	1,39 (0,51)	1,41 (0,55)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0

	SAkuraStar		SAkuraSky	
	Satralizumab n = 41	Placebo n = 23	Satralizumab + IST n = 27	Placebo + IST n = 28
Min. – Max.	0,5 – 2,5	0,5 – 2,5	1,0 – 3,0	1,0 – 3,0
Jährliche Schubrate (in den vergangenen 2 Jahren), n (%)				
< 1	19 (46,3)	7 (30,4)	-	-
1	14 (34,1)	11 (47,8)	14 (51,9)	15 (53,6)
> 1	8 (19,5)	5 (21,7)	13 (48,1)	13 (46,4)
Komorbiditäten, n (%)				
Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einer Komorbidität	33 (80,5)	16 (69,6)	22 (81,5)	24 (85,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,4)	2 (8,7)	1 (3,7)	0
Augenerkrankungen	4 (9,8)	3 (13,0)	6 (22,2)	1 (3,6)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	3 (7,3)	0	2 (7,4)	0
Endokrine Erkrankungen	5 (12,2)	3 (13,0)	1 (3,7)	7 (25,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (12,2)	2 (8,7)	2 (7,4)	1 (3,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	3 (7,3)	0	0	8 (28,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (14,6)	2 (8,7)	4 (14,8)	1 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (12,2)	2 (8,7)	5 (18,5)	4 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (39,0)	6 (26,1)	11 (40,7)	8 (28,6)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (4,9)	5 (21,7)	5 (18,5)	8 (28,6)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (34,1)	6 (26,1)	7 (25,9)	5 (17,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1 (4,3)	1 (3,7)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (14,6)	1 (4,3)	5 (18,5)	9 (32,1)
Gefäßerkrankungen	13 (31,7)	5 (21,7)	3 (11,1)	6 (21,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (9,8)	1 (4,3)	1 (3,7)	1 (3,6)
Herzkrankungen	5 (12,2)	3 (13,0)	3 (11,1)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (12,2)	6 (26,1)	1 (3,7)	1 (3,6)

	SAkuraStar		SAkuraSky	
	Satralizumab n = 41	Placebo n = 23	Satralizumab + IST n = 27	Placebo + IST n = 28
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	-	-	1 (3,7)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (7,3)	1 (4,3)	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	15 (36,6)	4 (17,4)	9 (33,3)	5 (17,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (46,3)	4 (17,4)	11 (40,7)	12 (42,9)
Soziale Umstände	2 (4,9)	1 (4,3)	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (22,0)	5 (21,7)	9 (33,3)	5 (17,9)
Untersuchungen	8 (19,5)	4 (17,4)	3 (11,1)	4 (14,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (2,4)	0	1 (3,7)	2 (7,1)
Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes, n (%)				
Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einer Therapie	27 (65,9)	17 (73,9)	21 (77,8)	19 (67,9)
Andere Mittel für das Nervensystem	0	1 (4,3)	-	-
Antianämika	1 (2,4)	0	-	-
Antineoplastische Mittel	8 (19,5)	3 (13,0)	3 (11,1)	3 (10,7)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	1 (2,4)	0	1 (3,7)	0
Glukokortikoide	9 (22,0)	8 (34,8)	17 (63,0)	18 (64,3)
Immunsera und Immunglobuline	-	-	1 (3,7)	1 (3,6)
Immunstimulantien	2 (4,9)	1 (4,3)	2 (7,4)	2 (7,1)
Immunsuppressiva	20 (48,8)	13 (56,5)	9 (33,3)	12 (42,9)
Vorangegangene Therapie zur Behandlung eines Schubes, n (%)				
Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einer Therapie	36 (87,8)	19 (82,6)	26 (96,3)	26 (92,9)
Andere Mittel für den Respirationstrakt	-	-	0	1 (3,6)
Andere Mittel für das Nervensystem	1 (2,4)	0	-	-
Antibiotika zur systemischen Anwendung	1 (2,4)	0	-	-
Antihämorrhagika	1 (2,4)	0	-	-
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	1 (2,4)	0	1 (3,7)	1 (3,6)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	7 (17,1)	4 (17,4)	9 (33,3)	10 (35,7)

	SAkuraStar		SAkuraSky	
	Satralizumab n = 41	Placebo n = 23	Satralizumab + IST n = 27	Placebo + IST n = 28
Diuretika	1 (2,4)	0	-	-
Gallen- und Lebertherapie	1 (2,4)	0	-	-
Glukokortikoide	34 (82,9)	18 (78,3)	26 (96,3)	26 (92,9)
Herztherapie	1 (2,4)	0	-	-
Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga	1 (2,4)	0	-	-
Immunsereen und Immunglobuline	1 (2,4)	0	3 (11,1)	1 (3,6)
Immunstimulantien	-	-	0	1 (3,6)
Immunsuppressiva	1 (2,4)	0	2 (7,4)	1 (3,6)
Mineralstoffe	1 (2,4)	0	-	-
Periphere Vasodilatoren	1 (2,4)	0	-	-
Psychoanaleptika	1 (2,4)	0	-	-
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0	1 (4,3)	-	-
Vasoprotektoren	1 (2,4)	0	-	-
Vitamine	1 (2,4)	0	0	1 (3,6)
Baseline-Therapie zur symptomatischen Behandlung, n (%)				
Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einer Therapie	12 (29,3)	5 (21,7)	10 (37,0)	14 (50,0)
Analgetika	10 (24,4)	5 (21,7)	6 (22,2)	12 (42,9)
Andere Mittel für das Nervensystem	1 (2,4)	0	-	-
Antianämika	-	-	2 (7,4)	1 (3,6)
Antiepileptika	1 (2,4)	1 (4,3)	0	1 (3,6)
Antiphlogistika und Antirheumatika	1 (2,4)	1 (4,3)	2 (7,4)	1 (3,6)
Antithrombotische Mittel	-	-	0	1 (3,6)
Mineralstoffe	-	-	0	1 (3,6)
Muskelrelaxantien	0	2 (8,7)	2 (7,4)	3 (10,7)
Ophthalmika	1 (2,4)	0	-	-
Psychoanaleptika	0	1 (4,3)	2 (7,4)	0
Psycholeptika	1 (2,4)	0	2 (7,4)	0
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	-	-	0	1 (3,6)
Vitamine	-	-	0	1 (3,6)
Begleitmedikation, n (%)				

	SAkuraStar		SAkuraSky	
	Satralizumab n = 41	Placebo n = 23	Satralizumab + IST n = 27	Placebo + IST n = 28
Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einer Therapie	3 (7,3)	4 (17,4)	2 (7,4)	4 (14,3)
Analgetika	0	1 (4,3)	-	-
Antianämika	-	-	0	2 (7,1)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	1 (2,4)	0		
Antiparkinsonmittel	0	1 (4,3)	-	-
Antithrombotische Mittel	-	-	0	1 (3,6)
Glukokortikoide	-	-	1 (3,7)	1 (3,6)
Präparate aus der traditionellen Medizin und Pflanzenheilkunde	-	-	1 (3,7)	0
Mineralstoffe	-	-	0	1 (3,6)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	0	1 (4,3)	0	2 (7,1)
Muskelrelaxantien	2 (4,9)	1 (4,3)	-	-
Psycholeptika	0	2 (8,7)	-	-
Notfallbehandlung eines Schubes, n (%)				
Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einer Therapie	13 (31,7)	14 (60,9)	11 (40,7)	17 (60,7)
Antineoplastische Mittel	1 (2,4)	0	0	1 (3,6)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	2 (4,9)	0	3 (11,1)	4 (14,3)
Glukokortikoide	13 (31,7)	14 (60,9)	10 (37,0)	15 (53,6)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	1 (2,4)	0	-	-
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0	1 (4,3)	-	-

Literaturverzeichnis

1. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation*; 9:14, 2012. doi: 10.1186/1742-2094-9-14.
2. Trebst C. Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen. *Arzneimitteltherapie*; (36):237–46, 2018.
3. DGN. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG assoziierte Erkrankungen: AWMF-Register-Nr. 030-050, Stand: 2021. URL: https://dgn.org/wp-content/uploads/2021/04/030050_LL_Multiple_Sklerose_2021.pdf [aufgerufen am: 29.10.2021].
4. Carnero Contentti E, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Journal of Neuroinflammation*; 18(1):208, 2021. doi: 10.1186/s12974-021-02249-1.
5. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*; 19(2):169–76, 2019. doi: 10.7861/clinmedicine.19-2-169.
6. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*; 11:501, 2020. doi: 10.3389/fneur.2020.00501.
7. Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – Eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. URL: <https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86> [aufgerufen am: 03.11.2021].
8. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Enspryng®, Satralizumab; 2021.

5.2 Stellungnahme des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS)

Datum	29.Oktober 2021
Stellungnahme zu	Satralizumab (D-693)
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Mathias Mäurer MHBA Chefarzt Klinik für Neurologie Klinikum Würzburg Mitte Salvatorstr. 7 97074 Würzburg</p> <p>Prof. Dr. med. Corinna Trebst MBA stellvertr. Klinikdirektorin Klinik für Neurologie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover</p> <p>Prof. Dr. Tania Kümpfel Leiterin der Neuroimmunologischen Ambulanz Institut für klinische Neuroimmunologie LMU KLINIKUM der Universität München Marchioninstr. 15 81377 München</p> <p>Im Namen des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Mäurer/Trebst/Kümpfel für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Zur fehlenden Hinzuziehung von Sachverständigen:</i></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führt in seiner Stellungnahme (Nr. 1216) vom 13.10.2021 gemäß § 35a SGB V zu Satralizumab aus:</p> <p>“Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.”</p> <p>Die Neuromyelitis optica Spektrumerkrankung (NMOSD) ist eine seltene Erkrankung und wird für die Nutzenbewertung zu Satralizumab das erste Mal von GBA und IQWIG behandelt. Insofern sollte es im Interesse einer ausgewogenen Berichterstattung sein, klinisch tätige ExpertInnen zu dieser Erkrankung in den Prozess mit einzubeziehen. Im Juli 2021 wurde seitens der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN als wissenschaftliche Fachgesellschaft) eine Stellungnahme zum Beratungsantrag “Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Störungen (NMOSD) bestimmt, die Anti-Aquaporin4 (AQP4)-Antikörper positiv sind.” beim GBA abgegeben. Dieser wurde von 3 Sachverständigen mit ausgewiesener klinischen und wissenschaftlichen Expertise auf dem Gebiet der NMOSD verfasst, Prof. Tania Kümpfel, Prof. Corinna Trebst und Prof. Achim Berthele, die alle auch für die aktuelle IQWIG und GBA-Beurteilung geeignet gewesen wären und zur Verfügung gestanden hätten.</p> <p>Es ist daher für uns unverständlich, dass für die Dossier-Bewertung kein externer Sachverständiger (Berater/-in zu medizinisch-fachlichen Fragen) eingebunden wurde. Wenn trotz Interesse und Verfügbarkeit kompetenter Berater tatsächlich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Mäurer/Trebst/Kümpfel für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kein externer Sachverständiger gefunden wurde, dann stellt sich die Frage, ob sich hier ausreichend bemüht wurde einen klinischen Sachverständigen einzubinden, insbesondere, da es sich um die erste Bewertung eines Medikamentes für die NMOSD handelt. Die Behauptung, dass bei den Fachgesellschaften wegen Unterstützung angefragt wurde, kann weder im KKNMS noch durch die Neuromyelitis optica Studiengruppe, NEMOS (die beiden wesentlichen Ansprechpartner für Fachfragen zur NMOSD) nachvollzogen werden.</p>	
<p><i>Zur allgemeinen Notwendigkeit der Behandlung der NMOSD:</i></p> <p>Die NMOSD ist eine chronische, oft zu schwerer Behinderung führende Erkrankung. Eine historische Kohorte zeigte bei unbehandelten Patienten eine Mortalität von 30% in den ersten 10 Jahren nach Diagnosestellung. Entscheidend für den Langzeitverlauf sind die Häufigkeit und der Remissionsstatus von Schüben. Daher wird zum einen eine möglichst frühzeitige und intensive Schubtherapie, zum anderen eine konsequente Langzeitimmuntherapie zur Vorbeugung weiterer Schübe in den aktuellen Leitlinien der DGN/AWMF empfohlen. Es ist notwendig, die NMOSD in jedem Alter bereits nach dem ersten Schubereignis zu therapieren. Dies gilt insbesondere für AQP4-Ak positive Patienten. Die bisher eingesetzten und in der Leitlinie empfohlenen Medikamente Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Rituximab, orale Steroide und Tocilizumab sind allesamt off-label und wurden bis auf 2 Ausnahmen nicht in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) untersucht.</p> <p>2019/2020 wurden erstmals vier randomisierte kontrollierte doppelblinde prospektive multizentrische Studien publiziert, in denen die drei neuen Substanzen <i>Eculizumab</i> (ein Komplementinhibitor), <i>Inebilizumab</i> (MEDI-551; ein gegen CD-19 gerichteter B-Zell-depletierender Antikörper) und <i>Satralizumab</i> (SA 237; ein weiterentwickelter Antikörper gegen den Interleukin-6-Rezeptor) als Mono- oder Add-On Therapie zu einer bestehenden Immunsuppression gegen Plazebo verglichen worden sind. In allen Studien wurde der primäre Endpunkt mit hoher Signifikanz erreicht, und in Deutschland wurde im August 2019 Eculizumab als</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Mäurer/Trebst/Kümpfel für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erste Therapie zur Behandlung der AQP4-Ak positiven NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf zugelassen. Satralizumab wurde im Juni 2021 zur Behandlung der AQP4-Ak positiven NMOSD zugelassen. Die Langzeiterfahrungen zu allen neuen Medikamenten sind noch begrenzt.</p> <p>Es ist aus unserer Sicht jedoch evident, dass alle 3 neuen Immuntherapien Eculizumab, Satralizumab und Inebilizumab hocheffektiv zur Prophylaxe weiterer Schubereignisse bei NMOSD sind und daher einen beträchtlichen medizinischen Fortschritt zur Behandlung der NMOSD darstellen. Vergleichsstudien zwischen den aktuell verfügbaren Medikamenten Satralizumab, Rituximab und Eculizumab existieren bisher nicht.</p>	
<p><i>Zu Tocilizumab:</i></p> <p>Mit Tocilizumab liegen Daten zu einem anderen IL6-Rezeptor-Inhibitor zur Behandlung der NMOSD vor. Diese Daten fließen in die GBA-Bewertung bisher nicht ein, da die Behandlung der NMOSD mit Tocilizumab eine zwar in Leitlinien empfohlene Vorgehensweise ist, jedoch off-label erfolgt. Tocilizumab ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis.</p> <p>Im Rahmen der Phase-II-Studie TANGO wurde Tocilizumab (8 mg/kg KG als Infusion alle 4 Wochen) im Vergleich zu Azathioprin bei NMOSD-Patienten untersucht. Hierbei erlitten 8 von 59 (14%) der Patienten unter Tocilizumab und 28 von 59 (47%) der Patienten unter Azathioprin einen Schub, nach 60 Wochen waren 89% der Tocilizumab-behandelten und 56% der Azathioprin-behandelten Patienten schubfrei.</p> <p>Daneben gibt es eine Reihe unkontrollierter Kohortenstudien und Fallserien zur Behandlung der NMOSD mit Tocilizumab, die ein kongruentes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil bei AQP4-Ak-positiver NMOSD zeigten. Insbesondere verdeutlichten diese Studien, dass Therapieversager unter Rituximab während der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Mäurer/Trebst/Kümpfel für das KKNMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachfolgenden Therapie mit Tocilizumab entweder schubfrei waren oder deutlich weniger Schübe hatten.</p> <p>Für Tocilizumab liegen keine direkten Vergleichsdaten zur Wirksamkeit gegenüber Rituximab, Mycophenolat-Mofetil (off-label) oder den on-label Therapien Eculizumab und Satralizumab vor.</p> <p>Die isolierte Betrachtung von klinischen Studiendaten zu Satralizumab durch den GBA berücksichtigt den Zulassungsstatus, blendet aber die bisherigen Effizienz- und Sicherheitsdaten der diskutierten Substanzklasse aus. Diese Daten aus einer RCT und der klinischen Praxis ergänzen aus unserer Sicht sinnvoll die Erkenntnisse aus den Phase-III-Studien für Satralizumab.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Mäurer/Trebst/Kümpfel für das KKNMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 78, Tab 32	Die Dossierbewertung bescheinigt Satralizumab einen statistisch signifikanten Effekt (bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential) auf die Morbiditätspunkte Zeit zum Protokoll-definierten Schub (2 Studien) und Zeit bis zur EDSS-Progression (1 Studie). Aufgrund des Studiendesigns konnte der EDSS in der fortgeführten offenen Extensionsstudie (OLE) nicht weiter verblindet erhoben werden. Dennoch sind die Effekte auf die Schubreduktion von sehr großer Relevanz, da sich die Zunahme der Behinderung bei NMOSD direkt durch Schübe ergibt, die sich in der Regel inkomplett zurückbilden. Eine zusätzliche Progression zwischen den Schüben wird bei der NMOSD nicht beobachtet.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Seite 68, Seite 71	Ein Vergleich gegen Placebo wird als nicht dem Versorgungskontext entsprechend bewertet (Seite 68, Seite 71, hier auch Verweis auf DGN-Leitlinie). Diese Bewertung kann aus klinischer Sicht nachvollzogen werden, da die NMOSD aufgrund ihres Schweregrades immer behandelt werden sollte, wobei hierzu in Deutschland vor Zulassung von Eculizumab und Satralizumab i.d.R. Rituximab verwendet wurde. Auf der anderen Seite sollte anerkannt werden, dass die Placebo Studie wichtige zusätzliche Daten zur Effektivität und Sicherheit erbracht hat und die Daten der add-on Studie unterstützt.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2013;23:827-31.

Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusunoki S, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Aranami T, Yamamura T. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology*. 2014;82:1302-6.

Ayzenberg I, Kleiter I, Schroder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, Gold R. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol*. 2013;70:394-7.

Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, Kang D, Mughal T, Yamamura T. Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7:e841.

Hemmer B. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica- Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. S2k-Leitlinie. Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/050 [online]. 2021

Kieseier BC, Stuve O, Dehmel T, Goebels N, Leussink VI, Mausberg AK, Ringelstein M, Turowski B, Aktas O, Antoch G, Hartung HP. Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica: implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol*. 2013;70:390-3.

Lauenstein AS, Stettner M, Kieseier BC, Lensch E. Treating neuromyelitis optica with the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.

Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, Hellwig K, Ellrichmann G, Stettner M, Chan A, Hartung HP, Kieseier B, Gold R, Aktas O, Kleiter I. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol*. 2015 Jul;72(7):756-63. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0533. PMID: 25985228.

Trabousee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S, Yamamura T, Terada Y, Kawata Y, Wright P, Gianella-Borradori A, Garren H, Weinshenker BG. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 May;19(5):402-412. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8. PMID: 32333898; PMCID: PMC7935419.

Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B, Patti F, Tsai CP, Saiz A, Yamazaki H, Kawata Y, Wright P, De Seze J. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124. doi: 10.1056/NEJMoa1901747. PMID: 31774956.

Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, Yang CS, Jia D, Zhang TX, Yuan M, Feng Y, Yang L, Lu W, Yu C, Bennett JL, Shi FD; TANGO Study Investigators. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder

(TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):391-401. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30070-3. PMID: 32333897; PMCID: PMC7935423.

5.3 Stellungnahme der Horizon Therapeutics GmbH

Datum	<< 05.11.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Satralizuman/Enspryng® 2021-07-15-D-693>>
Stellungnahme von	<< Horizon Therapeutics GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß der Fachinformation von Satralizumab (Enspryng®) wird der Wirkstoff als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind (1).</p> <p>Der Wirkstoff Inebilizumab durchläuft momentan bei der Europäischen Medizin Agentur (EMA) in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet den Zulassungsprozess (2).</p> <p>Da Horizon Therapeutics plant, diese Arzneimittel im vergleichbaren Anwendungsgebiet in Deutschland in Verkehr zu bringen, nimmt es daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Satralizumab (Enspryng®) in der oben genannten Indikation teil.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 8	<p>Anmerkung:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2021 die vom G-BA erstellte Nutzenbewertung und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen für den Wirkstoff Satralizumab (Enspryng®) von der Firma Roche Pharma AG veröffentlicht (3,4).</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation die Bestimmung der Obergrenze der Patientinnen und Patienten mit NMOSD als tendenziell überschätzt beurteilt.</p> <p><i>Die Prävalenzangaben aus der vom pU identifizierten Literatur für verschiedene europäische Länder bzw. Regionen für Patientinnen und Patienten mit NMOSD, die AQP4-IgG-seropositiv sind (0,65 bis 1,61 pro 100 000 Personen) [4-7], liegen deutlich unterhalb der vom pU geschätzten Obergrenze (6,94 pro 100 000 Personen). Daher ist für die Obergrenze des pU tendenziell von einer Überschätzung auszugehen (4).</i></p> <p>Im Modul 3 zu dem Wirkstoff Satralizumab des pU wird eine Herleitung der Obergrenze der Prävalenz auf Basis von Morbi-RSA-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt ist bei der Obergrenze tendenziell von einer Überschätzung auszugehen.</p>

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten dargestellt, die auf eine Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 5.035 kommt.</p> <p>Zur Bestimmung dieser Obergrenze werden einige Annahmen getroffen, die wir kritisch im Hinblick auf eine realistische Schätzung der Obergrenze der GKV – Zielpopulation bewerten.</p> <p>Die Annahme, dass andere ICD-10 Codes als G36.0 in der Praxis eher selten verwendet und nicht erfasst werden, widerspricht den im Dossier verwendeten Diagnosedaten des Statistischen Bundesamtes. Diese zeigen, dass im Erhebungsjahr 2019 den 1.135 Fällen mit Diagnose NMOSD (G36.0) insgesamt 122 Fällen mit den Diagnosen (G36.1-G36.9) einer vollstationären Behandlung gegenüberstehen. Würden die 122 Fälle ebenfalls zur Bestimmung der Obergrenze mit herangezogen, lägen insgesamt 1.257 Fälle vor. Bezogen auf die 48.850 Fälle in den HGM 72 und 234 würde bei der Berechnung des pU dies einem Anteil von 2,6 % bzw. 6.550 NMOSD Patienten entsprechen, was tendenziell zu einer höheren Überschätzung führte.</p> <p>Der pU weist selbst darauf hin, dass das Heranziehen der Anzahl der Fallzahlen aus den stationären Diagnosedaten zur Schätzung der Prävalenz auf Basis der Morbi-RSA Daten , zu einer Überschätzung führen könnte. Damit würde implizit davon ausgegangen, dass die Proportion der Krankenhausaufenthalte mit den verschiedenen Diagnosen, die die HMG 72 und 234 definieren, auf die ambulanten</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fälle übertragbar ist. Da sich die Schwere der Erkrankungen und die Häufigkeit der Einweisungen zur stationären Behandlung zwischen der Multiplen-Sklerose (MS) und der NMOSD stark unterscheiden könnten, birgt diese Vorgehensweise einen hohen Grad an Unsicherheit. Sofern NMOSD-Patienten relativ betrachtet aufgrund der Schwere der Schübe häufiger stationär aufgenommen würden, würde die Anzahl der Patienten mit NMOSD in den HMG 72 und 234 deutlich überschätzt.</p> <p>Auch die Tatsache, dass die sehr seltene Erkrankung NMOSD zum Teil ein ähnliches Krankheitsbild wie die relativ häufig auftretende Erkrankung MS aufweist, kann dazu führen, dass selbst eine geringe Anzahl an Fehldiagnosen oder Fehlcodierungen bei MS schon eine signifikante Verzerrung der NMOSD Fällen ergeben kann.</p> <p>Insgesamt wird die Herleitung der Obergrenze durch diese Unsicherheiten aus den Annahmen stark verzerrt, so dass die vorgeschlagene Obergrenze deutlich von den Prävalenzen anderer europäischer Länder abweicht.</p> <p>Der Einsatz der in Modul 3 aufgezeigten Literatur (5,6,7) ist geeignet, um ein realistisches und belastbares Abbild der Prävalenz in einem europäischen Land darzustellen. Diese drei Studien untersuchen größere Populationen unter Verwendung der neuen</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diagnosekriterien des International Panel for NMO Diagnosis (IPND) von Wingerchuk et al., 2015 (8).</p> <p>Ein realistischeres Abbild würde sich ergeben, wenn der Ansatz zur Bestimmung der Untergrenze ebenso zur Bestimmung der Obergrenze Verwendung finden würde.</p> <p>Daher kann zur Bestimmung der Obergrenze der höchste aus der Literatur abgeleitete Wert für die Prävalenzrate der NMOSD von 1,61 AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten pro 100.000 Einwohner (7) und der maximale Wert für den Anteil der Patienten ≥ 12 Jahre (98,9 %) herangezogen werden. Wird der im Dossier verwendete prognostizierte Bevölkerungsstand für 2021 (83.477.000) verwendet, so ergibt sich für das Jahr 2021 als Obergrenze eine Zahl von 1.329 Patienten ≥ 12 Jahre mit NMOSD in Deutschland, die AQP4-AK-positiv sind.</p> <p>Bei einem GKV-Anteil von 87,8 %, welcher für die Berechnung im Modul 3 des Dossiers angenommen wurde, ergibt sich somit eine Obergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von <u>1.167</u>.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Beschreibung einer realistischen Obergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sollte, wie zur Bestimmung der Untergrenze, die gleiche Methodik im Dossier verwendet werden.</p> <p>Zudem sehen wir eine Meta-Analyse als adäquaten methodischen Ansatz an, um die vorliegenden epidemiologischen Studien zusammenzufassen und damit über die Konfidenzintervalle gleichzeitig die Unsicherheit der Schätzung abzubilden. Eine Meta-Analyse würde die unterschiedlichen Prävalenzen in den verschiedenen europäischen Ländern systematisch berücksichtigen. Zur Darstellung der AQP4-seropositiven Patienten kann dazu auf die Studien aus Dänemark und Ungarn zurückgegriffen werden(6,7). Die Studie aus Katalonien wird in dieser Analyse nicht verwendet, da zum einen Angaben zu den Konfidenzintervallen der Prävalenz der Zielpopulation fehlen und zum anderen keine Eingrenzung auf die Patientenpopulation ab 12 Jahren vorgenommen wurde. Die dargestellten Prävalenzen aus Dänemark und Ungarn umfassen NMOSD-Patienten ab 16 Jahren. Da damit die Zahl der Patienten von 12-16 Jahren nicht berücksichtigt wird, ergibt sich eine leichte Unterschätzung der Zahlen in der Meta-Analyse. Allerdings ist der Gesamtanteil aller Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren, die an NMOSD erkranken, mit 5 % bereits sehr gering. Es ist daher davon auszugehen, dass der über eine Meta-Analyse ermittelte Wert nur</p>	

Stellungnehmer: Horizon Therapeutics GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>leicht unterschätzt ist und sich die Patientenzahlen unter Einbezug der Patienten ab 12 Jahren nur geringfügig erhöhen.</p> <p>Bei der Betrachtung der Zielpopulation AQP4-IgG seropositiver Patienten ab 16 Jahren ergibt sich eine Prävalenz von 1,199 [0,415-1,983]. Bezogen auf die aktuelle Population in Deutschland ab 12 Jahren ergibt sich daraus eine mögliche Patientenzahl für AQP4-IgG-AK seropositive NMOSD-Patienten von 882 [308-1.470].</p> <p>Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2021 (Stichtag 31. Juli 2021) im Durchschnitt rund 88,2 % der Bevölkerung (83.155.031 Mio.) in der GKV versichert (73.318.711 Mio.) (9). Unter Einbezug des Anteils der GKV-Patienten in Deutschland ergibt sich ausgehend von einer Prävalenz der NMOSD-Patienten, die AQP4-IgG-AK positiv sind, eine Anzahl von 778 [271-1.296] GKV-Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>Somit ergibt sich für die: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) 882 (308–1.470)</p> <p>Und für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) 778 (271–1.296)</p>	

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Enspryng Stand Juli 2021
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation>
Zuletzt abgerufen 04.11.2021
3. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4940/4e89cde4704c0a0a643d19ee88c1045d/2021-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Satralizumab_D-693.pdf Zuletzt abgerufen 04.11.2021
4. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4941/fb3cba799d52be1182755c95a163b7ae/2021-07-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Satralizumab_D-693.pdf Zuletzt abgerufen 04.11.2021
5. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler* 2018;24:1843–1851.
6. Papp V, Illes Z, Magyari M, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology* 2018;91: e2265–e2275.
7. Papp V, Iljicsov A, Rajda C, et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol.* 2020; 27 (2): 308-317
8. Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85 (2): 177-189
9. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> Zuletzt abgerufen 04.11.2021

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.11.2021
Stellungnahme zu	Satralizumab (Enspryng)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2021 eine Nutzenbewertung zu Satralizumab (Enspryng) von Roche Pharma AG veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Satralizumab ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind. Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf zwei randomisierten Studien. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle positive Effekte bei der Zeit bis zum Schub und der Zeit bis zur EDSS-Progression. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (insb. Anteil Personen ohne Protokoll-definierten Schub, jährliche Schubrate sowie UE-Analysen) nicht berücksichtigt wurden. Die Begründung für den Ausschluss dieser Endpunkte erscheint nicht sachgerecht, da sie weiterführend relevante Informationen zu der Vermeidung von Schüben sowie essenzielle Informationen zu Sicherheitsendpunkten darstellen bzw. deren Analyse konsistent und nachvollziehbar begründet wurde. Der Ausschluss der Endpunkte</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-berücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Satralizumab (D-693)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. November 2021

von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Schlagmüller

Frau Dr. Pfeiffer

Herr Dr. Flacke

Herr Zortel

Angemeldete Teilnehmende des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS):**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Horizon Therapeutics GmbH:**

Herr Herzig

Herr Dr. Potthoff

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich begrüßen zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V zum Wirkstoff Satralizumab, Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung der Neuromyelitis Optica-Spektrum-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die anti-Aquaporin-4- IgG-seropositiv sind. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses. Herr Professor Hecken kann heute leider wegen eines anderen Termins nicht anwesend sein.

Zur Nutzenbewertung des Fachbereiches Medizin vom 15. Oktober 2021 haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, Horizon Therapeutics sowie Frau Professor Gümpel, Frau Professor Trebst und Herr Professor Bertele im Namen des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes der Multiple Sklerose e. V. (KKNMS) sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll und sind deshalb gehalten, eine formale Anwesenheitsliste festzustellen; das muss ich jetzt tun. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Frau Schlagmüller, Frau Dr. Pfeiffer, Herr Dr. Flacke und Herr Zortel zugeschaltet sein, vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose Herr Professor Mäurer, von Horizon Therapeutics Herr Herzig und Herr Potthoff sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Schlagmüller, Sie haben das Wort.

Frau Schlagmüller (Roche Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte zu Satralizumab eingehe, möchte ich meinen Kollegen die Möglichkeit geben, sich kurz vorzustellen, wenn das für Sie in Ordnung ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich.

Frau Dr. Pfeiffer (Roche Pharma): Guten Tag! Mein Name ist Anett Pfeiffer, ich bin HTA-Managerin und für die Erstellung des Dossiers verantwortlich.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Guten Morgen! Mein Name ist Jan-Paul Flacke, ich verantworte die medizinischen Inhalte des Nutzendossiers.

Herr Zortel (Roche Pharma): Guten Morgen! Mein Name ist Max Zortel, und ich bin der verantwortliche Statistiker für das Dossier.

Frau Schlagmüller (Roche Pharma): Guten Morgen noch einmal von meiner Seite. Mein Name ist Simone Schlagmüller, und ich bin Senior-HTA-Manager bei Roche. – Satralizumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung der Aquaporin-4-positiven Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankung, im Weiteren als NMOSD bezeichnet, angewendet und kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit immunsupprimierenden Therapien verabreicht werden.

Was versteht man unter der NMOSD, und was bedeutet die Diagnose für die Betroffenen? Die NMOSD ist eine seltene chronische und nicht heilbare Autoimmunerkrankung, die mit Entzündungen im zentralen Nervensystem einhergeht. Betroffen sein können neben dem in der Erkrankungsbezeichnung berücksichtigten Rückenmark, also Myelitis oder Sehnerv-Optica, auch weitere neuronale Strukturen wie der Hirnstamm und das Großhirn. Typisch für die Erkrankung ist ihr schubförmiger Verlauf.

Was spürt der Patient bei einem Schub? Ein Schub ist durch ein breites Spektrum an Symptomen gekennzeichnet: brennende einschießende Schmerzen, Seheinschränkungen bis zum vollständigen Erblinden, Muskelkrämpfe und Lähmungen, Störungen der Blasen- und Darmfunktion, unstillbarer Schluckauf und ständiges Erbrechen. Nur jeder zweite bis fünfte Schub trägt eine komplette Remission, sodass jeder Schub mit dem Risiko einer fortschreitenden körperlichen Behinderung einhergeht. Das macht deutlich, dass eine frühzeitige wirksame Therapie notwendig ist, um einen erneuten Schub zu verhindern, mindestens jedoch zu verzögern. Kann das Fortschreiten der Erkrankung nicht aufgehalten werden, kommt es in Folge immer wiederkehrender Schübe zu schweren Entzündungen, insbesondere des Rückenmarks und des Sehnervs. Das führt dazu, dass letztendlich viele Patienten auf einen Rollstuhl angewiesen sind oder vollständig erblinden. Bleibt die NMOSD unbehandelt, verstirbt etwa ein Drittel der Patienten in einem Zeitraum von fünf Jahren.

Die NMOSD weist klinische Ähnlichkeit mit der multiplen Sklerose auf, wobei Schübe bei einer NMOSD meist weitaus heftiger ausfallen und die Chancen auf eine Remission in der Regel deutlich schlechter stehen. Durch Nachweis des Aquaporin-4-Antikörpers kann die NMOSD eindeutig charakterisiert und klar von der multiplen Sklerose abgegrenzt werden. Die Diagnose NMOSD bedeutet für Betroffene, dass sie ihr Leben umstellen müssen. Die mit der bisher nicht heilbaren Erkrankung einhergehenden Funktionseinschränkungen und psychischen Belastungen führen dazu, dass sie auf Dauer Arbeit und Alltag nicht mehr bewältigen können.

Mit Satralizumab steht nun eine effektive neue Therapie zur Verfügung, die direkt nach dem ersten Schub, also dem Zeitpunkt der Diagnose, eingesetzt werden kann. Satralizumab ermöglicht zudem die Therapie von Jugendlichen, für die es bislang keine zugelassenen Therapieoptionen gab. Mit zwei randomisiert kontrollierten Phase-III-Studien liegt für Satralizumab eine gute Evidenz vor. Das ist besonders erwähnenswert, da in dieser seltenen Erkrankung bisher Therapeutika meist Off Label eingesetzt werden, für die es fast nur Daten niedriger Evidenz, also aus Kohortenstudien und Fallberichten gibt. In beiden RCT mit Satralizumab konnten bedeutsame und patientenrelevante Vorteile bei einem guten Sicherheitsprofil gezeigt werden. Besonders hervorheben möchte ich die signifikanten patientenrelevanten Ergebnisse bei der Schubreduktion sowie der Verzögerung einer Behinderungsprogression. Das sind die zentralen Ereignisse der NMOSD.

In beiden Studien hatten über 80 Prozent der Patienten unter Satralizumab keinen Schub, wohingegen im Vergleichsarm etwa jeder zweite Patient einen erneuten Schub erlitt. Satralizumab konnte die jährliche Schubrate um fast 90 Prozent reduzieren und zeigte für die Behinderungsprogression eine Risikoreduktion von über 60 Prozent. Damit konnten Ereignisse, die zu einer dauerhaften Lebenseinschränkung für den Patienten führen, deutlich reduziert werden; ob als Kombination mit einer bereits bestehenden immunsupprimierenden Therapie oder als Monotherapie. Es ergaben sich für Satralizumab gegenüber alleiniger Gabe von immunsupprimierender Therapie als auch im Vergleich zu keiner Therapie keine nachteiligen Sicherheitsaspekte. Durch die einfache vierwöchentliche subkutane Gabe lässt sich Satralizumab gut in den Alltag integrieren und bietet den Patienten eine wirksame und sichere Therapie.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund der eindrucksvollen und patientenrelevanten Wirksamkeit mit einer deutlichen Schubreduktion und Verzögerung der Behinderungsprogression bei einem gleichzeitig guten Sicherheitsprofil ein erheblicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schlagmüller, für Ihre einleitenden Worte. – Ich habe zwei kurze Fragen an Herrn Professor Mäurer. Erstens. Welche klinischen Symptome stehen aus Ihrer Sicht bei der Erkrankung im Vordergrund? Zweitens: Wie wird in der klinischen Praxis ein Therapieerfolg festgestellt? Das sind die beiden kurzen Fragen, die ich zunächst an Sie habe.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Die erste Frage kann man relativ einfach beantworten. Statistisch gesehen sind die häufigsten Betroffenheiten das Rückenmark und der Nervus opticus. Wie Frau Schlagmüller ausgeführt hat, gibt es teilweise Syndrome, die jetzt auch zugeordnet werden, zum Beispiel das Area-postrema-Syndrom, bei dem man zum Beispiel Schluckauf oder Erbrechen haben kann. Es gibt etwas größere Läsionen im Thalamus. Das klinische Bild weitet sich etwas auf, es sind nicht mehr nur Rückenmark und Opticus, aber wenn Sie die Frage so stellen, sind es vor allem schwere Rückenmarksentzündungen mit entsprechend schweren Auswirkungen für den Patienten mit Blasenstörungen, Lähmungen, die ziemlich eindrucksvoll sein können. Da stimme ich vollkommen zu, das sind sehr schwere Schübe. Es grenzt es von der MS eindeutig ab, dass die Schübe doch wesentlich schwerer sind. Dementsprechend ist es so, dass die Schubverhinderung die oberste Maxime bei der NMO darstellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Und die zweite Frage, Herr Professor Mäurer, wie ein Therapieerfolg in der klinischen Praxis festgestellt wird.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Das würde man letztlich über die Schübe bewerten. Für mich ist in erster Linie wichtig, dass man eine Schubsuppression hat. Um das Dilemma kurz darzustellen: Sie haben einen ersten Schub und wissen, der nächste könnte fatal sein. Das heißt, Sie wollen in dieser Situation keine weiteren Schübe erleben. Das mit dem klinischen Erfolg ist schwierig, weil Sie maximal effizient behandeln wollen, und das heißt, wenn Sie die Diagnose stellen, würden Sie das auch im Sinne des Patienten in dem Moment tun, in dem diese Diagnose im Raum steht. Da sind die Antikörper sehr hilfreich. Ich denke, nur für die Antikörper-positiven kann man im Moment diese Klarheit anlegen, dass man sagt, die müssen definitiv so schnell wie möglich behandelt werden. Da sollte es über den ersten Schub hinaus keinen weiteren Schub geben, weil das wirklich große Behinderungen und Probleme für die Patienten mit sich bringt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Niemann vom GKV-SV hat sich als Nächster gemeldet.

Herr Dr. Niemann: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an Herrn Mäurer, die in dieselbe Richtung geht. Sie haben schon angedeutet, wie die Therapie abläuft. Können Sie einmal konkretisieren, wie Sie da initial vorgehen, welche Wirkstoffe Sie initial einsetzen und wie Sie dann weiter vorgehen, wenn weiterhin Schübe auftreten bzw. wann Sie die Kombinationen einsetzen? Das wäre noch mal wichtig.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Vielen Dank. – Wir haben bis auf die neuen Studien, die wir 2019 mit den drei Wirkstoffen begonnen haben, die in der Zulassung sind, keine Zulassungsstudien bzw. Studien gehabt, die kontrolliert waren und ein größeres Ausmaß hatten. Aufgrund der Schwere der Erkrankung haben wir trotzdem behandelt und bei den Patienten zur Immunsuppression Azathioprin, Mycophenolatmofetil, aber eigentlich in der letzten Zeit immer mehr B-Zell-Depletion mit Rituximab, obwohl, wie gesagt, für alle diese Wirkstoffe, die dann sofort eingesetzt werden. Es gibt keine eindeutige Evidenz. Es gibt viel Erfahrung, und aus der Erfahrung heraus würde ich jeden Antikörper-Positiven nach dem ersten schweren Schub persönlich sofort auf eine B-Zell-Depletion, auf einen Antikörper setzen. Wenn es milder ist, gibt es noch die Strategie, dass man erst mal mit Azathioprin immunsupprimiert und erst bei Versagen dieser Therapie eskaliert, aber es setzt sich zunehmend die Haltung durch, dass man da nicht zögern sollte. Man ist dann bereit, auch ein nicht zugelassenes Biologikum in der Situation Off Label anzuwenden. Ich gebe zu, es ist von großem Wert, dass es jetzt zu diesem Krankheitsbild Studien gibt. Das fehlte die ganze Zeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Frau Teupen von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank, Herr Zahn. – Wir haben eine Frage an den Hersteller. Sie haben die Daten SF-36 Lebensqualität erhoben, in beiden Studien allerdings nur bis zum Auftreten eines

ersten Schubes, somit sind die Rücklaufquoten unter 70 Prozent. Können Sie einmal sagen, wieso Sie das so gemacht haben? Es wäre für uns wichtig, noch etwas zur Lebensqualität zu erfahren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mäurer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Die Frage richtete sich an den pharmazeutischen Hersteller, oder?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, zwar an Frau Dr. Pfeiffer. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Pfeiffer (Roche Pharma): Die Lebensqualität wurde in beiden Studien erhoben. Die dargestellten Daten zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Armen. Es ist aber wichtig zu sagen, dass sich diese Daten auf die schubfreie Phase beziehen. Anhand dieser Daten kann man zwei Aussagen ableiten: Zum einen, dass Satralizumab in der schubfreien Phase keinen Nachteil auf die Lebensqualität hat, zum anderen aber, dass die Daten den Erkenntnisstand stützen, dass sich eine Progression nicht in der schubfreien Phase einstellt, sondern ursächlich da der Schub ist, der die körperlichen Einschränkungen mit sich bringt und ein hohes Risiko trägt, diese dauerhaft bleibenden Schäden hinterlassen zu können. Von daher ist in der NMOSD das zentrale Ereignis der Schub, der verhindert werden muss. Hier zeigt Satralizumab die deutliche Reduktion der jährlichen Schubrate um fast 90 Prozent in beiden Studien.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Teupen: Fast. Ich muss davon ausgehen, dass sich im Schub die Lebensqualität verschlechtern würde. Aber Sie haben sich dafür entschieden; vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann hat sich Herr Niemann noch mal zu Wort gemeldet. Bitte schön, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zum einen eine Nachfrage zu meiner Frage von eben und dann noch weitere Fragen an Herrn Mäurer. Zum einen die Nachfrage: Da geht es um die Kombination. Wann setzen Sie Kombinationen ein? Die anderen Fragen würde ich im Anschluss stellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Es gibt eine Leitlinie zur NMOSD, die von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und dem NEMOS-Netzwerk gemacht worden ist, in der letztlich die Abfolge, wann eine singuläre Therapie, welche singulären Therapien eingesetzt und wann Kombinationen gegeben werden, beschrieben wird. Aber die Situation ist, dass wir im Moment versuchen würden, Kombinationstherapien aus nicht zugelassenen Immunsuppressiva, wie es früher gemacht wurde, zu verhindern. Ich spreche jetzt von den Antikörper-positiven Patienten; das ist das, worüber wir uns hier unterhalten. Bei denen würde man wahrscheinlich jetzt versuchen, ein zugelassenes Medikament oder Rituximab einzusetzen, das in den Schemata im Moment aufgrund der guten Erfahrungen noch den gleichen Stellenwert hat. Wenn das mit Rituximab nicht funktioniert, sind Mepolizumab und die L6-Blockade als Zweites genannt, die neueren Medikamente, die zugelassen sind. Kombinationstherapien von denen sind dann in der dritten Stufe möglich, wenn überhaupt nichts funktioniert. Wie gesagt, die erste Stufe war damals noch neben Azathioprin, Mycophenolat, auch in Kombination mit Immunglobulin, Rituximab als Monotherapie, aber es mittelt sich eigentlich im Moment von den Empfehlungen, bis die Studien herausgekommen sind, auf Rituximab-Monotherapie. Jetzt muss man ganz ehrlich sagen: Da haben wir auch eine gewisse Verpflichtung, den Patienten zugelassene Präparate zu verschreiben. Off-Label ist auf der anderen Seite nicht so gewünscht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Niemann, Sie sind nach wie vor dran.

Herr Dr. Niemann: Vielen Dank für diese Antwort. – Bei meiner nächsten Frage geht es um die Schübe. In der Einleitung vom pU wurde auf die Schübe eingegangen. Herr Mäurer, wie stellen Sie in der Praxis bei einem Patienten mit NMOSD fest, ob ein neuer Schub vorliegt? Wie gehen Sie da vor? Welche Kriterien hat man für einen Schub?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Die letzte Patientin, die ich mit einem schweren Schub behandelt habe, ist tetraparetisch und ateminsuffizient auf der Intensivstation gewesen. Das ist nichts, was wie bei MS mit Kribbel-Krabbel einhergeht, sondern ein NMOSD-Schub ist wirklich eine Situation, in der Sie jemanden haben, der über wenige Tage schwere Lähmungen hat, und wenn die im Halsmark liegt, kann das bis zur kompletten Lebensunfähigkeit gehen, bzw. beim Opticus kann das auch eine beidseitige Erblindung sein. Das merken Sie. Dafür brauchen Sie nicht unbedingt Neurologe zu sein, um zu wissen, dass da irgendwas total schiefgeht. Das sind sehr eindrückliche Krankheitsbilder, wo die Patienten sehr schwer krank sind. Es unterscheidet sich ziemlich deutlich von der multiplen Sklerose, die häufig sehr milde Symptome machen kann, wo man dann Bildgebung dazu braucht. Bei der NMOSD sehen Sie es meistens klinisch recht gut. Das Bild ist dann eher noch die Bestätigung. Ich hoffe, das beantwortet die Frage. Diese Schübe sind wesentlich fataler als das, was wir von der MS kennen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Mäurer. – Herr Niemann, Sie hatten weitere Fragen?

Herr Dr. Niemann: Ja, noch eine Frage zu den Patienten ab 12 Jahren, also Kinder/Jugendliche. Wie ist die Krankheitsausprägung, der Krankheitsverlauf bei diesen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen? Können Sie dazu noch etwas sagen, Herr Mäurer?

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Das ist jetzt für mich sehr schwierig. a) bin ich kein Neuropädiater und sehe diese Patienten nicht. Ich weiß auch, dass in der Studie, glaube ich, nur drei Patienten diese Kriterien erfüllt haben. Es waren eher weniger, die da eingeschlossen waren. Ich bin als Kliniker froh, dass es die Zulassungserweiterung dahin gibt, weil man Kinder nicht so gern chemotherapeutisch behandelt. Von daher ist ein Biologikum zur Verfügung immer eine gute Sache. Aber ich gebe offen zu, dass ich die Datenlage eher als geringgradig erachte. Ich bin Erwachsenenneurologe; von daher kann ich klinisch dazu nicht viel sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Niemann, sind Ihre Fragen damit alle beantwortet?

Herr Dr. Niemann: Ich habe noch weitere Fragen an den pU, aber ich würde erst mal andere Leute vorlassen und mich dann gleich noch mal melden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Sehr gut. – Dann Frau Jacob, bitte schön.

Frau Jacobs: Vielen Dank. – Ich habe auch Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum einen zur Operationalisierung des Endpunktes EDSS-Progression und zum anderen zur Zensierung bei den Ereigniszeitanalysen der Krankheitsschübe und der EDSS-Progression. Ich beginne mit meiner Frage zum Endpunkt EDSS-Progression. Die EDSS-Progression war als eine Verschlechterung im EDSS-Score um mindestens 2 Punkte bei Personen definiert, die einen Ausgangswert von 0 hatten bzw. um mindestens 1 Punkt bei Personen mit einem Ausgangswert von bis zu 5 Punkten und um mindestens 0,5 Punkte bei Personen, die einen Ausgangswert von über 5 Punkten hatten. Bei diesen Kriterien handelt es sich um eine nicht präspezifizierte Auswertung bzw. Operationalisierung. Die für die Operationalisierung verwendeten Kriterien weichen etwas von den Kriterien ab, die die EMA bei multipler Sklerose empfiehlt. Können Sie die für das Dossier gewählten Kriterien der EDSS-Progression noch mal begründen? Uns interessiert vor allem, warum Sie nicht die bei MS empfohlenen Kriterien verwendet haben. Was war Ihre Rationale dafür? Haben Sie eventuell Sensitivitätsanalysen mit alternativen Kriterien durchgeführt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Jacobs. – Wer macht das vom pU? – Herr Dr. Flacke, bitte schön.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Der EDSS als Messwert für die Behinderungsprogression ist bei der multiplen Sklerose mit den von Ihnen ausgeführten Kriterien sehr etabliert, kann auch gut auf die Situation der Behinderungsprogression bei NMOSD übertragen werden. Die spezifischen Anpassungen in der Operationalisierung sind hier in Rücksprache mit Fachexperten passiert, um eine noch bessere Behandlungssituation sicherzustellen. Da das zentrale Therapieziel in der Prävention der Schübe steht, war der primäre Endpunkt in der Schubprävention definiert, bei der sich die fast 90-prozentige Reduktion der Schubschwere, der jährlichen Schubrate deutlich zeigte. Vor diesem Hintergrund sind alle nachgelagerten Endpunkte aufgrund ihrer Gravität der veränderten Schubrate ebenfalls abgedeckt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Beantwortung. – Frau Jacobs, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Jacobs: Ja, es ist soweit in Ordnung. – Dann würde ich gleich meine zweite Frage stellen. Können Sie uns Informationen zu den aufgetretenen Zensierungsgründen in den Ereigniszeitanalysen der Krankheitsschübe und der EDSS-Progression geben, und zwar für beide Studien?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Zortel, bitte schön.

Herr Zortel (Roche Pharma): Zensiert wurden Patienten, die quasi am Ende ihrer Beobachtungszeit waren, einfach durch den Datenschnitt, und Patienten, die aus der Studie herausgegangen sind. Ansonsten gab es keine Zensierungen. Die Patienten wurden in der Studie beobachtet. Insofern sind auch die Events alle eingegangen, sofern die Patienten noch in der Studie waren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Jacobs, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Jacobs: Nicht ganz. Es war so, dass in der SAKuraSky-Studie auch notfallbehandelte Schübe zensiert wurden. Uns würde hier speziell interessieren, wie hoch der Anteil für diese Zensierungen war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Zortel, bitte.

Herr Zortel (Roche Pharma): Die SAKuraSky-Studie ist die Kombinationsstudie. Die Patienten, die einen Schub hatten, hatten danach die Möglichkeit, in eine Open-Label-Extension-Phase zu gehen, aber nach dem Schub sind sie aus der doppelblinden Studienphase herausgegangen. Insofern kann ich die Frage nach dem Anteil der zensierten Patienten bezüglich des Schubs nicht so richtig beantworten.

Frau Jacobs: Darf ich nachhaken? – Es war so, dass es Patienten gab, die nicht den protokolldefinierten Kriterien eines Schubes entsprachen, aber trotzdem notfallbehandelt wurden. Trotzdem sollte laut Protokoll SAP dafür zensiert werden oder bei Änderung der Basistherapie. Das ist der Hintergrund meiner Frage gewesen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Zortel.

Herr Zortel (Roche Pharma): Vielen Dank für die Klarstellung. Jetzt habe ich das auch, danke. – Die genauen Zahlen habe ich, ehrlich gesagt, nicht parat. Aber man könnte sich die Anzahl der Events bei den protokolldefinierten Schüben und die Anzahl der Events bei den anderen Schüben anschauen und könnte es dann so herausfinden. Ich habe es aber tatsächlich gerade nicht parat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Könnten Sie das noch nachreichen, Herr Zortel?

Herr Zortel (Roche Pharma): Ich kann gerne kurz nachschauen. Die Endpunkte sollten insofern vorhanden sein.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wenn das möglich ist, wäre das schön bis Freitag, wenn es geht. – Okay, vielen Dank. – Frau Jacobs, sind damit Ihre Fragen alle beantwortet?

Frau Jacobs: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann ist Herr Hälbig vom GKV-Spitzenverband dran. Bitte schön, Herr Hälbig.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und im Anschluss zum selben Punkt an die klinischen Experten, und zwar bezüglich der Schuboperationalisierung. Wir haben in den Studien zwei verschiedene Möglichkeiten, Schübe zu erfassen, einerseits über die sogenannten protokolldefinierten Schübe und andererseits durch die vom Prüfarzt berichteten. Die Frage war eben schon indirekt angesprochen worden. Mir ist allerdings immer noch nicht ganz klar, welches genau die Kriterien gewesen sind, die erfüllt sein mussten, um einen protokolldefinierten Schub registrieren zu können. Herr Professor Mäurer hatte sich zur klinischen Diagnose oder Feststellung eines Schubes geäußert. Interessant ist – darauf hat die EMA auch abgehoben –, dass es da durchaus Differenzen zwischen den Schubraten protokolldefiniert versus prüfarztberichtet gibt. In dem Zusammenhang spielen auch Sensitivitätsanalysen eine Rolle, auf die wir später in einer weiteren Frage noch abheben werden.

Ich würde gerne verstehen, was eigentlich protokolldefinierte Schübe sind und im Kontrast dazu, wie sich die prüfarztberichteten Schübe davon unterscheiden. Wichtig ist das, weil die EMA darauf abhebt, dass für die klinische Versorgung und für die Einschätzung der klinischen Relevanz und der Effektivität von Satralizumab auch die prüfarztberichteten relevant sind. Mir scheint, nur auf Tetraplegiker oder solche mit einer bilateralen Optikusneuritis abzuheben – das ist zwar häufig und dramatisch, leider oft notfallmäßig ein Vorstellungsgrund, auf der anderen Seite ist es nicht immer so klar und eindeutig. Deshalb sind wir sehr daran interessiert, hier eine differenziertere Ausführung dazu zu bekommen, differentialdiagnostisch, Prüfarzt versus protokolldefinierte. – Vielen Dank zunächst.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hälbig. – Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Flacke, bitte schön.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Beim Aufsetzen des Studienprotokolls für beide Studien haben wir uns daran orientiert, eine möglichst objektive Operationalisierung der Schübe als primären Endpunkt zu definieren, weil die Schubprävention das zentrale Therapieziel in der NMOSD ist, und das aufgrund der enormen Konsequenzen für den Patienten unbedingt zu verhindern gilt. Der protokolldefinierte Schub, definiert auf drei Teilkomponenten: zum einen der patientenberichteten und arztbestätigten klinischen Symptomatik des Schubes, die eingangs von Herrn Professor Mäurer näher beschrieben wurde. Zudem musste eine EDSS-Verschlechterung, also eine Behinderungsprogression, nachweisbar sein. Das dritte Kriterium zum protokolldefinierten Schub lag in der Bestätigung durch ein unabhängiges Expertenkomitee. Diese drei Komponenten machen in der Gesamtschau eine sehr objektive Abbildung des Schubes deutlich. Um den Brückenschlag zur Versorgung zu bestärken, wurden weitere Schubdefinitionen als nachgeordnete Endpunkte ebenfalls operationalisiert, unter anderem die klinischen Schübe, bei denen die Bestätigung durch das Expertenkomitee und der EDSS-Wert entfielen. Alle Schübe zeigen von den Ergebnissen her konsistent in die gleiche Richtung und machen das enorme Potenzial von Satralizumab in Hinsicht auf die Schubreduktion mit der erwähnten fast 90-prozentigen Reduktion der Schubrate deutlich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Hälbig, Sie sind wieder dran. Sie hatten noch eine zweite Frage.

Herr PD Dr. Hälbig: Vielen Dank, noch eine Nachfrage. – Wo sind die klinischen Kriterien eigentlich, die angelegt wurden? Sie haben jetzt eine Dreikomponenten-Operationalisierung vorgestellt, wenn ich das richtig sehe, einfach die Kongruenz zwischen patienten- und

arztberichteter Einschätzung, dann die klinischen Kriterien, die erfüllt sein mussten und dann die Schubprogression bzw. die Behinderungsprogression. Aber ich würde gerne auf die klinischen Kriterien abheben. Sind die irgendwo niedergelegt, und wenn ja, wo? Worin bestanden die, und wieso kann es zwischen der Einschätzung des Prüfarztes und der objektivierten oder protokolldefinierten Schubrate Abweichungen geben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hälbig. – Macht das wieder Herr Flacke? – Herr Flacke, bitte, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Die klinischen Kriterien umfassen die gängige klinische Symptomatik der NMOSD. Ich kann sie nachschauen, aber ich möchte sie jetzt nicht alle aufzählen. Die Schwere des Schubes macht es, wie Herr Professor Mäurer eingangs erwähnte, sehr unwahrscheinlich, dass Schübe übersehen werden. Insofern ist das bei beiden Schubdefinitionen ein sehr klar und leicht zu erfassender Endpunkt, der positiv oder negativ sein kann. Im Falle eines positiven Schubnachweises ist die therapeutische Konsequenz klar und auch die klinische Bedeutsamkeit für den Patienten. Das ist bei allen Schubdefinitionen gegeben, die zeigen alle konsistent in die gleiche Richtung. Die Abweichung zwischen den einzelnen Schubdefinitionen ist vielleicht am ehesten mit der geringen Patientenzahl und der Heterogenität in der klinischen Symptomatik erklärbar, was nicht verwunderlich ist, weil es sich um eine seltene Erkrankung handelt, bei der wir dennoch zwei randomisiert kontrollierte klinische Studien aufgesetzt haben. Parallel konnte ich gerade noch mal die Symptome aufzählen. Hier geht es um das Neuauftreten oder die Verschlechterung neurologischer Symptome mit Bezug zu NMOSD, die für über 24 Stunden anhalten mussten und keiner anderen klinischen Ursache zuzuordnen seien, wie zum Beispiel Fieberinfektionen, Verletzungen usw. Das war eine klinisch orientierte Definition von Schubsymptomatik, die von in der Behandlung sehr erfahrenen Spezialisten – NMOSD wird fast ausschließlich von Experten behandelt – sehr gut umsetzbar war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Flacke. – Herr Hälbig, Sie sind noch mal dran. Sie hatten noch eine weitere Frage, glaube ich, an den Kliniker.

Herr PD Dr. Hälbig: Ich würde es gern an Herrn Niemann weitergeben, der in demselben Kontext auf die Sensitivitätsanalysen abheben möchte, wenn ich darf, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie dürfen das, Herr Hälbig. – Dann ist Herr Niemann dran, wenn Frau Müller das erlaubt.

(Frau Dr. Müller: Ja, das ist in Ordnung!)

Bitte schön, Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Ja, vielen Dank. – Bezüglich dieser prüfarztberichteten Schübe: Für die Zulassung gab es eine Sensitivitätsanalyse aller vom Prüfarzt berichteten Schübe, die als Ereignis gewertet wurden anstelle nur der protokolldefinierten Schübe. Die EMA sieht diese Analyse für die Bewertung der Wirksamkeit von Satralizumab im klinischen Alltag als wichtig an. Im Dossier konnte ich diese Sensitivitätsanalyse allerdings nicht finden. Da wollte ich nachfragen, warum Sie diese Sensitivitätsanalyse nicht im Dossier vorgelegt haben. Diese wäre wichtig, und es wäre auch wichtig, wenn Sie uns die nachreichen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer reagiert darauf? – Herr Flacke, bitte schön.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Wir haben uns beim Nutzendossier an dem primären Endpunkt orientiert, der aus unserer Sicht die objektivste Messung von Schüben darstellt. Das ist der protokolldefinierte Relaps mit den drei Komponenten. Wir haben eine fast 90-prozentige Reduktion der Schubrate. Das ist aus unserer Sicht das zentrale Ergebnis der für die Nutzenbewertung relevanten Evidenz, die wir in diesem Orphan-Verfahren adäquat darstellen wollten. Deshalb haben wir das primär abgebildet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Flacke. – Herr Niemann, ist die Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Niemann: Die Frage danach, warum Sie es nicht vorgelegt haben, ist beantwortet, allerdings meines Erachtens nicht zufriedenstellend. Die Sensitivitätsanalyse war, wie gesagt, Teil der Zulassung. Wir finden sie wichtig; das ist wichtig für die Einschätzung der Wirksamkeit von Satralizumab in der klinischen Versorgung. Deshalb wäre uns sehr daran gelegen, diese Sensitivitätsanalyse zu bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wollen Sie darauf noch einmal reagieren? – Bitte schön, Herr Flacke.

Herr Dr. Flacke (Roche Pharma): Wir prüfen, ob wir das nachreichen können. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank. – Jetzt ist aber Frau Müller von der KBV dran. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich würde jetzt zu einem anderen Themenbereich gehen, nämlich zu der Safety. Aber wenn es noch Diskussionsbedarf zur Wirksamkeit gibt, dann würde ich das zurückstellen. – Das sieht nicht so aus. Okay.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, es liegen im Moment keine weiteren Fragen vor. Deshalb sind sie jetzt dran.

Frau Dr. Müller: Es geht um die Analyse der Safety-Daten. Der pharmazeutische Unternehmer Roche hatte ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell verwendet – da gab es Kritik in der Bewertung – und hatte das mit der geringen Anzahl von Ereignissen begründet. Da wäre die Stratifizierung nicht durchführbar. Jetzt ist meine Frage zu dem Stratifizierungsfaktor. Das ist sowohl eine methodische als auch klinische Frage. Ich weiß nicht, ob Herr Dr. Flacke oder Herr Zortel das lieber beantworten will. Wurden diese Stratifizierungsfaktoren zu Beginn primär im Hinblick auf die Wirksamkeitsendpunkte festgelegt oder primär auf die Safety-Endpunkte oder für beides? Ich habe in der SAKuraStar-Studie, also in der Monotherapie-Studie, gefunden: Vorangegangene Therapie zur Prävention, also B-Zelldepletion versus Immunsuppressiva und dem letzten Schub vor Baseline – ob es der erste Schub war oder ein wiederkehrender Schub – , also im Prinzip schubbetonte Stratifizierungsfaktoren, und in der Kombinationsstudie SAKuraSky nach Region. Das könnte möglicherweise Auswirkungen auf die Safety – das müsste man diskutieren – und die jährliche Schubrate zu Baseline haben. Könnten Sie etwas dazu sagen, wie Sie vorgehen, wenn Sie stratifizieren und inwiefern das in Bezug auf die Wirksamkeit primär erfolgt ist?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Wer macht das von Ihnen? – Herr Zortel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Zortel (Roche Pharma): Die Stratifikationsvariablen werden in den Studien generell mehr bezüglich der Krankheitsspezifika gewählt. Wie Sie es schon gesagt haben, waren das in diesem Fall primär Schübe, die vor der Studie aufgetreten sind, das heißt, NMOSD-spezifisch stratifiziert. Speziell die Schübe spiegeln sich hauptsächlich in den Wirksamkeitsendpunkten wider, die im Dossier dargelegt wurden, wie Sie es bezüglich der Stratifikationsvariablen gesagt haben. Wir sind in unseren Studien in einem Setting, in dem wir zum einen wenige Patienten haben und zum anderen bei den umfangreichen Safety-Analysen, die wir eingereicht haben, in den kleinsten Details sehr wenige Events aufgetreten sind. Wir haben Modelle eingereicht, die nicht mehr konvergieren, wenn man die ganzen Stratifikationsvariablen mit hineinnimmt. Das sieht man teilweise auch, wenn man in die umfangreichen Analysen schaut, dass, wenn wenige Events aufgetreten sind, in unseren Outputs, die im Anhang 4-G dargestellt sind, ein „nicht berechenbar“ steht, weil das Modell nicht mehr konvergiert, da die wenigen Events aufgetreten sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Zortel. – Frau Müller, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, die ist im Prinzip beantwortet. Ich nehme es so mit, dass die Stratifizierungsfaktoren primär an der Efficacy orientiert waren. Ich habe es übrigens nicht

ausgeführt, sondern es war eine Frage. Ich bat darum, dass Sie dazu ausführen. – Aber vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Niemann, bitte.

Herr Dr. Niemann: Noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wir haben gerade über die Zensierungsgründe gesprochen. Sie wollen die Zensierungsgründe nachreichen, wenn das möglich ist. Auch da gab es im Rahmen der Zulassung eine Sensitivitätsanalyse, bei der für den Endpunkt Zeit bis zum ersten protokolldefinierten Schub keine Zensierung bzw. die Zensierung bei Einsatz von Notfallmedikation bzw. Veränderung der Baseline-Medikation, die normalerweise erfolgte, bei denen, die nicht zensiert wurden, sondern diese Events als Ereignis gezählt wurden. Auch diese Sensitivitätsanalyse finde ich in Ihrem Dossier nicht, und ich finde sie eigentlich auch relevant. Ich wollte nachfragen, warum Sie sie nicht eingereicht haben, und zum anderen darum bitten, diese Sensitivitätsanalyse für die Studie SAKuraSky einzureichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Niemann. – Wer nimmt vom pharmazeutischen Unternehmer dazu Stellung? – Herr Zortel, bitte.

Herr Zortel (Roche Pharma): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, beziehen Sie sich auf den EPAR, also das Dokument aus der Stellungnahme. Sie zitieren die Analysen, die Sie da gesehen haben. Das heißt, wenn ich Sie richtig verstehe, haben Sie die Analysen schon gesehen und sie liegen Ihnen vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Niemann, klären Sie auf.

Herr Dr. Niemann: Ich beziehe mich auf Analysen, die im EPAR beschrieben werden, die mir aber sonst nicht weiter vorliegen. Es geht um die Studie SAKuraSky und eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der Zensierung, die in dieser Studie für den Endpunkt Zeit bis zum ersten protokolldefinierten Schub gemacht wurde. Da wird im EPAR eine Sensitivitätsanalyse beschrieben, bei der die Ereignisse, die sonst zu einer Zensierung geführt haben, nämlich der Einsatz von Notfallmedikation und die Veränderung der Baseline-Medikation, nicht zensiert wurden, sondern als Ereignis für den Endpunkt gezählt wurde. Diese Analyse finde ich in Ihrem Dossier nicht, und sie wurde auch in der Nutzenbewertung nicht thematisiert. Da wollte ich nachfragen, warum Sie die nicht vorgelegt haben und ob Sie die nachreichen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Niemann. – Herr Zortel, ist es für Sie jetzt deutlicher geworden, was Herr Niemann möchte? – Bitte schön, Herr Zortel.

Herr Zortel (Roche Pharma): Wir haben uns für den protokolldefinierten Schub entschieden, weil wir ihn als belastbarsten Schub erkannt und dementsprechend im Dossier dargestellt haben. Wir können gerne prüfen, ob das nachreichbar ist. Aber für die Zeit bis dahin könnte man in das Zulassungsdokument, in den EPAR, wenn ich das richtig verstanden habe, hineinschauen, was da herausgekommen ist. Aber wir prüfen auf jeden Fall, ob wir das noch nachreichen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Haben sie vielen Dank, Herr Zortel. – Jetzt hat sich Frau Ahrens von der KBV gemeldet. – Bitte schön, Frau Ahrens.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. – Ich würde gerne den klinischen Experten nach seinen ersten Erfahrungen zu den Nebenwirkungen von Satralizumab im klinischen Alltag fragen und vielleicht auch: Sehen Sie Unterschiede zwischen der Monotherapie und der Kombinationstherapie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Ahrens. – Herr Professor Mäurer, die Frage richtete sich an Sie.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KKNMS): Wir machen IL-6-Blockade schon relativ lange bei neurologischen Erkrankungen. Satralizumab geht in dieselbe Richtung. Ich muss sagen, da sind meine Erfahrungen so – ich glaube den Daten –, dass es relativ gut verträglich ist und wenig Probleme hat. Natürlich müssen wir dabei immer auf Infekte aufpassen, auch auf chronische Bedingungen. Es sind meistens vulnerable Gruppen. Aber im Großen und Ganzen vertragen sich diese Biologika recht gut. Da hätte ich keine Sorge, dass wir da irgendetwas übersehen haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mäurer. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Ahrens?

Frau Dr. Ahrens: Ja. Das war eine sehr klare Antwort in Bezug auf die Sicherheit. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe, das ist nicht der Fall. Dann hatten wir jetzt fast 50 Minuten eine Fragerunde. Ich würde Frau Schlagmüller Gelegenheit geben, diese Diskussion aus ihrer Sicht zusammenzufassen. Bitte schön, Frau Schlagmüller.

Frau Schlagmüller (Roche Pharma): Vielen Dank. – Vielen Dank für die Diskussion und die vielen wichtigen Fragen, die eingebracht wurden. Wir haben zum klinischen Krankheitsbild der NMOSD, zur Therapie, zu Endpunkten, hier insbesondere die Schübe, und auch zur Verträglichkeit gesprochen. Mit Satralizumab liegt in dieser seltenen, nicht heilbaren Erkrankung mit zwei randomisiert kontrollierten Studien die bisher breiteste Evidenz in der NMOSD vor. Wir haben im Rahmen des Nutzendossiers die aus unserer Sicht wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte in umfassendem Maße dargestellt. Sowohl als Mono- als auch als Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva konnten bedeutsame patientenrelevante Vorteile insbesondere bei der Schubprävention und der Verzögerung der Behinderungsprogression, den zwei zentralen Ereignissen in der NMOSD, gezeigt werden – und das bei besonders niedrigen Patientenzahlen. Die Wichtigkeit dieser Endpunkte wurde heute deutlich dargestellt.

Bei der Verträglichkeit konnten keine nachteiligen Effekte im Vergleich zu einer Basistherapie mit Immunsuppressiva bzw. keiner Therapie beobachtet werden. Alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren primär vom Schweregrad mild bzw. moderat. Auch Jugendlichen bietet es nun eine effektive und sichere Behandlungsoption, für die bislang kein zugelassenes Arzneimittel zur Therapie vorlag. Satralizumab kann direkt bei Diagnosestellung, das heißt nach dem ersten Schub, eingesetzt werden und wirkt somit der Entstehung funktioneller Einschränkungen frühzeitig entgegen. Das ist besonders wichtig, da sich im Gegensatz zur multiplen Sklerose Schübe bei der NMOSD in einem Großteil der Fälle nicht mehr zurückbilden und funktionelle Einschränkungen zurückbleiben. In einer Indikation, in der bisher nur ein zugelassenes Arzneimittel vorliegt, bietet Satralizumab nun eine effektive, sichere und durch die subkutane vierwöchentliche Gabe einfach zu verabreichende Behandlungsoption. Das Ausmaß der patientenrelevanten Effekte entspricht in ihrer Quantifizierung einem erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schlagmüller, für diese Zusammenfassung. Sie können sicher sein, dass wir diese Anhörung in die weiteren Beratungen des Arzneimittelausschusses einfließen lassen werden. Ich möchte mich bei Ihnen allen ganz herzlich bedanken, besonders bei Herrn Professor Mäurer als Kliniker, der uns mit Rede und Antwort zur Verfügung gestanden hat. Vielen Dank. Wir beenden jetzt diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen allen noch eine schöne Woche.

Für alle, die weiter an den nächsten Anhörungen teilnehmen müssen: Wir beginnen wieder um Punkt 11 Uhr, und ich bitte Sie, sich rechtzeitig vorher einzuwählen. Haben sie herzlichen Dank. Die Anhörung ist beendet. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr