

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Satralizumab (Enspryng[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Satralizumab als Mono- bzw. Kombinationstherapie	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AQP4	Aquaporin-4
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
IST	Immunsupprimierende Therapie
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mentale Summenskala
n.b.	Nicht berechenbar
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
PCS	Körperliche Summenskala
RR	Relatives Risiko
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Oberer Normwert
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 D-79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Satralizumab
Handelsname:	Enspryng®
ATC-Code:	L04AC19
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42835
Pharmazentralnummer (PZN)	15638300
ICD-10-GM-Code	G36.0
Alpha-ID	I69443 G36.0 Demyelinisation bei Neuritis optica I75522 G36.0 71211 Devic-Krankheit I3536 G36.0 Devic-Syndrom I3534 G36.0 Neuroencephalomyelopathia optica I3533 G36.0 71211 Neuromyelitis optica I3535 G36.0 Ophthalmoneuromyelitis

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Enspryng [®] wird 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	24.06.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Satralizumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Satralizumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Der Zusatznutzen gilt daher nach Absatz 1, Satz 11 § 35a SGB V durch die Zulassung als belegt. Ein Nachweis über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist gemäß § 12 Verfahrensordnung des G-BA nicht erforderlich.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Zusatznutzen von Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-positiver Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) wird anhand zweier randomisiert kontrollierter Studien bewertet. Verglichen wird Satralizumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo (SAkuraStar) sowie in Kombination mit immunsupprimierender Therapie im Vergleich zu alleiniger immunsupprimierender Therapie (SAkuraSky). Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise als Hinweis eingeschätzt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt (siehe Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Satralizumab als Mono- bzw. Kombinationstherapie

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]		Ausmaß des Zusatznutzens
	Satralizumab vs. Placebo (SAkuraStar)	Satralizumab+IST vs. Placebo+IST (SAkuraSky)	
Morbidität			
Krankheitsschübe Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes ^a Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub ^a Jährliche Schubrate (Protokoll-definierter Schub) ^a	HR ^b : 0,26 [0,11; 0,63] p = 0,0014 RR ^c : 1,78 [1,09; 2,92] p = 0,0219 Rate Ratio ^d : 0,095 [0,019; 0,475] p = 0,0092	HR ^b : 0,21 [0,06; 0,75] p = 0,0086 RR ^c : n.i. ^c Rate Ratio ^d : 0,122 [0,027; 0,546] p = 0,0039	Erheblicher Zusatznutzen
Fortschreiten der Behinderung Zeit bis zur EDSS-Progression ^{a,f}	HR ^b : 0,34 [0,14; 0,82] p = 0,0124	HR ^b : 0,36 [0,12; 1,06] p = 0,0529	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Sehschärfe Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest ^a	Rechtes Auge: n.b. Linkes Auge: n.b.	Rechtes Auge: SMD 0,02 [-0,54; 0,58] Linkes Auge: SMD 0,25 [-0,32; 0,81]	Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score ^a	SMD 0,55 [-0,08; 1,17]	SMD -0,64 [-1,30; 0,01]	
Schmerz Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz ^a	SMD 0,23 [-0,39; 0,85]	SMD 0,43 [-0,21; 1,07]	
Gesundheitszustand Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS ^a	SMD -0,12 [-0,75; 0,52]	SMD -0,07 [-0,72; 0,57]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI]		Ausmaß des Zusatznutzens
	Satralizumab vs. Placebo (SAkuraStar)	Satralizumab+IST vs. Placebo+IST (SAkuraSky)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 ^a	PCS: SMD -0,24 [-0,85; 0,38] MCS: SMD 1,17 [0,51; 1,83]	PCS: SMD -0,13 [-0,77; 0,50] MCS: SMD -0,53 [-1,18; 0,11]	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit			
Zeit bis zum Auftreten eines UE ^g	HR ^h : 1,25 [0,69; 2,28] p = 0,4570	HR ^h : 0,89 [0,51; 1,57] p = 0,6854	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE ^g	HR ^h : 1,87 [0,41; 8,54] p = 0,4119	HR ^h : - ⁱ	
Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden UE ^g	HR ^h : 0,72 [0,18; 2,83] p = 0,6368	HR ^h : 1,08 [0,40; 2,92] p = 0,8790	
Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte ^g	HR ^h : - ⁱ	HR ^h : - ⁱ	
Mortalität			
Keine Todesfälle	-	-	-
Zusatznutzen			Erheblich
<p>a: Datenschnitt (primär): 12.10.2018 (SAkuraStar), 06.06.2018 (SAkuraSky) b: Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell c: Stratifiziertes Log-binomialen Regressionsmodell d: Stratifiziertes Negativ-binomiales Regressionsmodell e: Konvergenzprobleme: RR ist nicht interpretierbar. OR zeigt Vorteile: OR: 6,15 [1,48; 25,52] f: Verschlechterung im EDSS-Score um ≥ 2 Punkte bei Ausgangswert 0, um ≥ 1 Punkt bei Ausgangswert bis 5 und um ≥ 0,5 Punkte bei Ausgangswert über 5 g: Datenschnitt: 07.06.2019 (Sicherheits-Follow-up) h: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell i: nicht berechnet, weil über beide Studienarme hinweg weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AQP4-AK: Antikörper gegen Aquaporin-4; AST: Aspartat-Aminotransferase; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard Ratio; IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; MCS: mentale Summenskala; n.b.: nicht berechenbar; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; OR: Odds Ratio; PCS: körperliche Summenskala; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36 Health Survey Questionnaire; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: oberer Normwert; VAS: visuelle Analogskala</p>			

Krankheitsschübe

Bei der NMOSD hat die Schubprävention eine zentrale Rolle, da jeder Schub das Risiko für die Entstehung funktioneller Defizite und körperlicher Behinderung birgt.

Satralizumab in Mono- und Kombinationstherapie hat einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil in der Endpunkt-Kategorie „Krankheitsschübe“. Die Hazard Ratio der Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes liegt in der SAKuraStar bei 0,26 [0,11; 0,63] ($p = 0,0014$) bzw. 0,21 [0,06; 0,75] ($p = 0,0086$) in der SAKuraSky, was einer Risikoreduktion des Auftretens eines Protokoll-definierten Schubes von 74 % bzw. 79 % entspricht. Protokoll-definierte Schübe wurden durch ein unabhängiges Expertenkomitee (klinisches Endpunkt-Komitee) verifiziert. Damit war eine adäquate, objektive und klinisch begründete Beurteilung der Krankheitsschübe gewährleistet.

Der Anteil an Patienten ohne Protokoll-definierten Schub unter Satralizumab ist statistisch signifikant höher in der SAKuraStar (RR: 1,78 [1,09; 2,92] ($p = 0,0219$)) und numerisch zum Vorteil von Satralizumab in der SAKuraSky. Satralizumab ist bei der jährlichen Schubrate in der SAKuraStar und SAKuraSky signifikant überlegen (Rate Ratio: 0,095 [0,019; 0,475] ($p = 0,0092$) bzw. 0,122 [0,027; 0,546] ($p = 0,0039$)).

Fortschreiten der Behinderung

Satralizumab hat für den Endpunkt „Zeit bis zur EDSS-Progression“ als Monotherapie einen statistisch signifikanten Vorteil in der SAKuraStar (HR 0,34 [0,14; 0,82] ($p = 0,0124$)) und als Kombinationstherapie einen numerischen Vorteil in der SAKuraSky (HR: 0,36 [0,12; 1,06] ($p = 0,0529$)).

Sehschärfe, Fatigue, Schmerz & Gesundheitszustand

In den weiteren Morbiditätsendpunkten (Sehschärfe, Fatigue, Schmerz, Gesundheitszustand) zeigt Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie keine statistisch signifikanten Unterschiede zur jeweiligen Kontrollgruppe.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Analyse des generischen Instruments SF-36 zeigten sich für Satralizumab sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie keine klinisch relevanten Unterschiede zu den Vergleichsgruppen.

Verträglichkeit

In den Time-to-Event-Analysen zur Verträglichkeit zeigten sich keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Satralizumab als Mono- oder Kombinationstherapie gegenüber den Vergleichsgruppen. Die unter Satralizumab aufgetretenen UE waren größtenteils mild oder moderat. Es traten keine unerwarteten oder therapielimitierenden Sicherheitssignale auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mortalität

Die Mortalität ist in diesem Anwendungsgebiet kein separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie. Mögliche Todesfälle wurden im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt. Es traten keine Todesfälle auf.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOsD, die AQP4-AK-positiv sind	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

NMOsD ist eine seltene, chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Typischerweise sind der Sehnerv, das Rückenmark und der Hirnstamm betroffen, aber auch andere Bereiche des ZNS können befallen werden. Die Erkrankung verläuft in der Regel schubförmig. Jeder Schub birgt das Risiko bleibender funktioneller Defizite. Die Prävention von Schüben hat daher in der NMOsD-Therapie einen besonders hohen Stellenwert. Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen besteht noch immer ein therapeutischer Bedarf, Schübe effektiv zu verhindern.

Satralizumab zeigt als Mono- und Kombinationstherapie eine bedeutsame und statistisch signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von Krankheitsschüben. Dies stellt einen erheblichen, klinisch relevanten Zusatznutzen für NMOsD-Patienten dar, da die effektive Schubprävention das Risiko zur Entstehung bleibender funktioneller Defizite vermindert. Satralizumab zeigt eine Verzögerung der Behinderungsprogression und eine gleichbleibende Lebensqualität, sowie ein günstiges Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend hat Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie

- einen erheblichen Zusatznutzen durch die deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von Krankheitsschüben,
- einen Zusatznutzen durch die Verzögerung einer Behinderungsprogression,
- eine gleichbleibende gesundheitsbezogene Lebensqualität und
- eine gute Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen wurde über zwei randomisierte kontrollierte Studien demonstriert. Die Ergebnissicherheit wird aufgrund der Aussagekraft der Nachweise als Hinweis eingeschätzt.

Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie hat in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Satralizumab im deutschen Versorgungskontext sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind. Satralizumab kann sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit immunsupprimierender Therapie angewendet werden. Damit kann es zum einen direkt nach Erstmanifestation eines Schubes und mit Diagnosestellung eingesetzt werden als auch den Patienten eine effektive Therapiealternative bieten, bei denen ein Therapiewechsel angezeigt ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die NMOSD ist eine Erkrankung, die in der Regel schubförmig verläuft und durch das Auftreten klinischer und neurologischer Ausfälle definiert ist. Jeder Schub birgt das Risiko irreversibler Schädigungen wie z. B. dem Verlust der Sehkraft und dem Entstehen einer Behinderung. Die **Schubprävention** ist das höchste Therapieziel und sollte frühzeitig begonnen werden.

Im Versorgungsalltag spielt die Off-Label-Anwendung von Immunsuppressiva wie Rituximab, Azathioprin, MMF sowie Therapieregime mit Glukokortikoiden eine zentrale Rolle, die sich größtenteils auf Daten von niedrigem Evidenzgrad stützt. 2019 erfolgte die Zulassung von Eculizumab als erstes Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten mit schubförmigem Krankheitsverlauf. Bei der Schubprävention mit im Versorgungsalltag eingesetzten Immunsuppressiva treten Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten und Wirkverlust häufig auf. Es kommt auch unter Berücksichtigung der jüngsten therapeutischen Fortschritte zu Schüben, was das Risiko für eine dauerhafte körperliche Behinderung erhöht. Ein Wechsel der Behandlung sollte bei jedem erneuten Schub erwogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Satralizumab ist das erste speziell für die NMOSD entwickelte Arzneimittel, welches direkt nach klinischer Erstmanifestation und mit Diagnosestellung angewendet werden kann. Mit Zulassung ab 12 Jahren deckt es zudem den therapeutischen Bedarf bei Jugendlichen mit NMOSD, für die bislang keine spezifische Evidenz sowie zugelassene Therapieoptionen vorlag. Satralizumab zeigt als Mono- und Kombinationstherapie in zwei randomisiert kontrollierten Studien eine wirksame Schubprävention, und bietet eine neue, effektive und gut verträgliche Therapiealternative.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	848 (463–5.035)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	Erheblich	848 (463–5.035)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	1. Jahr: 141.251,70 €
		Folgejahr: 122.418,14 €
		+ Azathioprin*: 408,58 €
		+ Mycophenolat-Mofetil*: 4.137,20 €
		+ Orale Glukokortikoide*: 146,62 €
*mögliche Kombinationspartner (jeweils)		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	Nicht zutreffend ^b	-	-
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur unter Aufsicht eines in der Behandlung von Neuromyelitis optica (NMO) oder NMOSD erfahrenen Arztes eingeleitet werden. Enspryng[®] kann als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Glukokortikoiden, Azathioprin oder MMF angewendet werden. Die Dosierung bei jugendlichen Patienten ≥ 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und bei erwachsenen Patienten ist identisch. Die empfohlene Initialdosis für die ersten drei Anwendungen beträgt 120 mg als subkutane (s. c.) Injektion alle zwei Wochen (erste Dosis in Woche 0, zweite Dosis in Woche 2 und dritte Dosis in Woche 4). Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 120 mg als s. c. Injektion alle vier Wochen. Enspryng[®] ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Die Verabreichung erfolgt über eine Einzeldosis-Fertigspritze (120 mg/1 ml).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen liegen laut Fachinformation für folgende Themen vor: Infektionen, Impfungen, Leberenzyme, Neutrophilenzahl.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. In pharmakokinetischen Populationsanalysen wurde keine Wirkung von AZA, oralen Glukokortikoiden oder MMF auf die Clearance von Satralizumab festgestellt. Sowohl In-vitro- als auch In-vivo-Studien haben gezeigt, dass die Expression spezifischer hepatischer CYP450-Enzyme durch Zytokine wie IL-6 supprimiert wird. Aufgrund der verlängerten terminalen Halbwertszeit von Satralizumab kann die Wirkung von Satralizumab mehrere Wochen nach Behandlungsende anhalten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wird empfohlen, Enspryng[®] während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, da bisher keine Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren vorliegen. Humanes Immunglobulin G (IgG) geht bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über und sinkt kurz danach auf geringe Konzentrationen ab. Daher kann ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieser kurzen Zeitspanne nicht ausgeschlossen werden. Nach dieser Zeitspanne sollte die Anwendung von Enspryng[®] während der Stillzeit nur bei klinischer Notwendigkeit in Betracht gezogen werden. Zur Wirkung von Satralizumab auf die Fertilität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beim Menschen liegen keine klinischen Daten vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Spritze darf nicht verwendet werden, wenn sie eingefroren wurde. Die Spritze immer trocken halten. Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels*Informationen zum Risk-Management-Plan*

Der Risk-Management-Plan für Satralizumab umfasst routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung. Detaillierte Angaben dazu finden sich im Risk-Management-Plan.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Um die Kommunikation rund um das Risiko von Infektionen/schweren Infektionen zu intensivieren, ist den Patienten vor der Anwendung von Satralizumab ein Patientenpass auszuhändigen. Damit soll sichergestellt werden, dass Patienten bei Anzeichen und Symptomen von Infektionen frühzeitig einen Arzt aufsuchen, um die rechtzeitige Diagnose von Infektionen zu erleichtern, und dass die Angehörigen der Gesundheitsberufe über die Notwendigkeit rechtzeitiger und angemessener Maßnahmen informiert sind.