

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Satralizumab (Enspryng[®])

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren
mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD),
die Aquaporin-4-Antikörper-positiv sind*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 05.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	17
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	56
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	57
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	62
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	63
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	64
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Inzidenz der NMOSD in der Literatur	19
Tabelle 3-2: Prävalenz der NMOSD in der Literatur	19
Tabelle 3-3: Prävalenz der NMOSD in der Literatur	23
Tabelle 3-4: Parametervariation zur Berücksichtigung von Unsicherheiten	24
Tabelle 3-5: Patientenpopulation in Deutschland im Jahr 2021 mit Prognose für 2022– 2026	25
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (Satralizumab)	28
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus von Satralizumab und Kombinationspartner	39
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Satralizumab und Kombinationspartner	40
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient für Satralizumab und Kombinationspartner	41
Tabelle 3-11: Kosten von Satralizumab und Kombinationspartnern	42
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (Satralizumab und Kombinationspartner)	44
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Satralizumab und die ZVT pro Jahr (pro Patient)	45
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für Satralizumab und Kombinationspartner (pro Patient)	46
Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung bei verspäteten oder versäumten Dosen	51
Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung bei verspäteten oder versäumten Dosen	51
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz: Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken (4)	58
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	64

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Vereinfachte Darstellung der aktuellen Diagnosekriterien für NMOSD modifiziert nach (53).....	14
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AQP4	Aquaporin-4
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppen
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10)
IL-6	Interleukin 6
IPND	International Panel for NMO Diagnosis
IU	International Unit
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
LETM	Longitudinale extensive transverse Myelitis (Longitudinally extensive transverse myelitis)
mAK	Monoklonaler Antikörper
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
NEMOS	Neuromyelitis optica Studiengruppe
NMO	Neuromyelitis optica
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (Neuromyelitis optica spectrum disorder)
PKV	Private Krankenversicherung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
Th17	Interleukin-17 produzierende T-Helferzellen
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Satralizumab wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie (IST) zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-positiv sind (1).

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

16. Dezember 1999 (2, 3). 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 Verfahrensordnung des G-BA (Kapitel 5, § 12) nicht erforderlich (4).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 27.04.2017 hat ein Beratungsgespräch zum oben genannten Anwendungsgebiet nach § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) stattgefunden (Vorgangsnummer: 2017-B-025) (5).

Vom G-BA wurde unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs aktuellsten Leitlinie die folgende ZVT bestimmt:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Des Weiteren hat der G-BA auf Folgendes hingewiesen: „Es gibt keine zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und von den Leitlinien empfohlenen, in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Die Wahl des Komparators ist zu begründen.“ (5)

Satralizumab ist zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen (3). 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 ZVT ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA (Kapitel 5, § 12) nicht erforderlich (4).

Zur Prävention von NMOSD-Schüben werden immunsupprimierende Therapien zur Dauerbehandlung eingesetzt. Die in Leitlinien und Therapieempfehlungen ausgesprochenen Therapieoptionen sind, abgesehen von Eculizumab, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen (6, 7).

Nach dem allgemein anerkannten medizinischen Standard im Anwendungsgebiet der NMOSD kommen zur Schubprävention mehrere Behandlungsoptionen zum Einsatz. Die Therapieentscheidung erfolgt dabei nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Da sich regelhafte Kriterien nicht bestimmen lassen, vergleichende Studien mit hohem Evidenzgrad nicht vorliegen und die Evidenz für Therapieoptionen insgesamt limitiert ist, lässt sich eine allgemeine Standardtherapie nicht bestimmen. Therapieempfehlungen basieren größtenteils auf Leitlinien, Empfehlungen, Fallbeispielen und Kohortenanalysen.

Die Zulassungsstudien für Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie (SAkuraStar bzw. SAkuraSky) beinhalten folgende Vergleichstherapien:

- **SAkuraStar:** beobachtendes Abwarten

Bei dem Vergleichsarm handelt es sich nicht um eine aktive therapeutische Maßnahme. Die Studie liefert Evidenz für die Patientenpopulation, bei der eine NMOSD-Diagnose nach ein oder zwei Schüben gestellt, eine dauerhafte immunsupprimierende Therapie jedoch noch nicht eingeleitet wurde.

- **SAkuraSky:** dauerhafte immunsupprimierende Therapien (Azathioprin, MMF sowie Therapieregime mit Glukokortikoiden)

Die Patienten mussten bereits vor Eintritt in die Studie dauerhaft mit einer immunsupprimierenden Therapie behandelt worden sein, wobei die Entscheidung für das jeweilige Behandlungsregime unabhängig von der Studie vom behandelnden Arzt getroffen wurde.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung umfasst die Niederschrift des Beratungsgesprächs beim G-BA (Vorgangsnummer: 2017-B-025), die Orphan Drug Designation der EMA sowie allgemein anerkannte Leitlinien und Therapieempfehlungen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Enspryng®: Stand: Juni 2021.
2. European Parliament. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products; 22.1.2000.
3. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: Enspryng (satralizumab, humanised anti-IL-6 receptor monoclonal antibody) Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders EU/3/16/1680; 24.6.2021.
4. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 2. April 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.08.2020 B4, in Kraft getreten am 8. August 2020: VerfO; 2020.
5. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Satralizumab: Beratungsanforderung 2017-B-025; 27.4.2017.
6. 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: 11.05.2021].
7. KKNMS. Qualitätshandbuch MS / NMOSD: Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen für Ärzte. URL: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKNMS_Qualitaetshandbuch_04.01.2021.pdf [aufgerufen am: 21.06.2021].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

NMOSD ist eine seltene, chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit autoimmun-vermittelter Astrozytopathie und einer sekundären Demyelinisierung (Zerstörung der Nervenzellhüllen) (1). Typischerweise sind der Sehnerv, das Rückenmark und der Hirnstamm betroffen, aber auch viele andere Bereiche des ZNS können befallen werden. Die Erkrankung verläuft schubförmig. Es ist umstritten, ob auch monosymptomatische Verläufe vorkommen oder in diesen Fällen die bisherige Beobachtungszeit zu kurz war. Aufgrund der häufig irreversiblen Schädigungen nach einem Schub haben betroffene Patienten meist körperliche Behinderungen. Daher hat die Prävention von Schüben in der NMOSD-Therapie einen besonders hohen Stellenwert (2–5).

Pathogenese

Eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der NMOSD nehmen Antikörper (AK) gegen Aquaporin-4 (AQP4) ein (2, 6, 7). AQP4 ist ein selektiv für Wasser permeables Kanalprotein im ZNS und reguliert den Wasser- und Elektrolyttransport (8). In mehr als 80 % der NMOSD-Erkrankungen werden AQP4-AK nachgewiesen, welche auf eine humorale Immunreaktion hinweisen können. Als zentrale immunologische Pathomechanismen gelten die AK-vermittelte Zytotoxizität und Komplementaktivierung (9). Maßgeblich am Pathomechanismus beteiligt sind auch proinflammatorische Zytokine, insbesondere Interleukin 6 (IL-6). IL-6 induziert die Differenzierung von B-Zellen zu AK-produzierenden Plasmablasten, erhöht deren Überlebensdauer und führt zu einer vermehrten Produktion der AQP4-AK (10). IL-6 induziert die T-Zell-Aktivität, führt zur Differenzierung von pathogenen T-Helfer-Zellen (Th17-Zellen) und trägt u. a. durch granulozytäre Infiltration zur Ausbildung der NMOSD-Läsionen im ZNS bei (11–15). Diese teils durch IL-6 vermittelten Vorgänge führen zur Schädigung bzw. zum Verlust von Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen in ZNS-Strukturen (u. a. Sehnerv, Area postrema und Rückenmark) und schließlich zu dauerhaften Funktionseinschränkungen (2, 16–19). Erhöhte IL-6-Konzentrationen in Serum und der Zerebrospinalflüssigkeit sowie die Korrelation mit dem klinischen Zustand der Betroffenen legen eine Schlüsselrolle von IL-6 in der NMOSD-Pathogenese nahe (20, 21). Auch am neuropathischen Schmerzsyndrom, das bei etwa 80 % der NMOSD-Patienten auftritt, könnte IL-6 beteiligt sein (22–24).

Bei der NMOSD spielt die Schubprävention eine zentrale Rolle, da jeder Schub das Risiko funktioneller Defizite und körperlicher Behinderung birgt. Insbesondere ein- oder beidseitige

Optikusneuritiden (Entzündungen des Sehnervs) und Myelitiden (Entzündungen des Rückenmarks) bilden sich sehr schlecht bzw. nur teilweise zurück. Als Folge treten innerhalb weniger Jahre funktionelle Defizite auf, die zu Behinderungen führen können (2–5).

Manifestationen der NMOSD sind insbesondere die akute Optikusneuritis, die longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM, Longitudinally extensive transverse myelitis), Hirnstammsyndrome wie das Area-postrema-Syndrom, Zwischenhirnsyndrome, neuropathische Schmerzen und Fatigue (chronische Müdigkeit):

- **Akute Optikusneuritis:** Die akute Optikusneuritis, die ein- oder beidseitig auftreten kann, ist bei mehr als der Hälfte der NMOSD-Patienten der initiale Befund (25). Die Verschlechterung der Sehfähigkeit wird von Schmerzen bei der Augenbewegung begleitet und führt bei diesen Patienten zur Erblindung auf mindestens einem Auge (26).
- **LETM:** Die LETM betrifft definitionsgemäß drei oder mehr benachbarte Rückenmarksegmente (27). Ihre Folgen umfassen zahlreiche Einschränkungen und Behinderungen. Hierzu zählen motorische und sensorische Defizite bis zur Querschnittslähmung mit einhergehenden Funktionsstörungen von Harnblase und Darm (28, 29). Sind die oberen zervikalen Regionen betroffen, kann eine Beeinträchtigung der Atmung zu einem hohen Mortalitätsrisiko führen (30).
- **Area-postrema-Syndrom:** Zu Beginn oder im Verlauf der NMOSD kann im Rahmen eines Schubes das Area-postrema-Syndrom auftreten, das sich in der Trias aus Übelkeit, Erbrechen und unstillbarem Schluckauf äußert. Solche Schübe gehen oft einer Optikusneuritis oder Myelitis voraus und können initial als gastrointestinale Erkrankung fehlgedeutet werden (31).
- **Hirnstammsyndrome:** Bereits früh im Verlauf der NMOSD können Hirnstammsyndrome auftreten (32, 33). Die Symptome umfassen je nach den betroffenen Hirnnerven z. B. Schwindel, Kopfschmerz, Erbrechen, Schluckauf, Diplopie (Doppelsehen), Lähmungen der Gesichtsmuskulatur, vestibuläre Ataxie (Gleichgewichtsstörung) und Dysarthrien (Sprachstörungen) (34).
- **Zwischenhirnsyndrome:** Weitaus seltener sind Zwischenhirnsyndrome (Diencephales Syndrom), die sich u. a. in Bewusstseinsstörungen, Störungen der Kreislauf-, Temperatur- und Schlafregulation sowie in Hyperkinesen (unwillkürliche, nicht steuerbare Bewegungen), Depression und einem Diabetes insipidus äußern können (35–37).
- **Neuropathische Schmerzen:** Neuropathische Schmerzen treten bei mehr als 80 % der NMOSD-Patienten auf (22). Im Vergleich zu den neuropathischen Schmerzen von Patienten mit MS besitzen sie eine höhere Intensität und lassen sich nur schlecht medikamentös behandeln (38–40).
- **Fatigue:** Fatigue – ein Zustand chronischer Müdigkeit, schwerer Erschöpfung, Energielosigkeit und Abgeschlagenheit – tritt bei NMOSD-Patienten häufig auf. Die Fatigue beeinträchtigt viele Bereiche des täglichen Lebens, zumal sie oft mit weiteren Symptomen wie Schlafstörungen und Depression einhergeht und zumeist eine Verminderung der Lebensqualität bedeutet (40–43).

Innerhalb von fünf Jahren führt eine unbehandelte NMOSD bei etwa 90 % der Patienten zu schweren Behinderungen und dem Verlust der Sehkraft. Etwa ein Drittel der unbehandelten Patienten verstirbt in diesem Zeitraum (44).

Von NMOSD sind mehrheitlich Frauen betroffen. In Übersichtsarbeiten wird der Anteil weiblicher NMOSD-Patienten weltweit mit 66 % bis 88 % angegeben; gemäß Untersuchungen von NEMOS sind Frauen 4,5- bis 6-mal häufiger betroffen als Männer (30, 45–47). Die Erkrankung tritt vorwiegend bei Erwachsenen in einem medianen Alter von ca. 40 Jahren auf – einem Lebensalter, das von privaten und beruflichen Herausforderungen geprägt ist. Entsprechend mindern die mit NMOSD einhergehenden Funktionseinschränkungen, Behinderungen und psychischen Belastungen nicht nur die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern beeinflussen auch die Erwerbsfähigkeit sowie alle Aktivitäten des täglichen Lebens (30, 45–51).

Diagnose

Mit den 2006 formulierten diagnostischen Kriterien wurden die klinischen und immunologischen Charakteristika der damals noch als Neuromyelitis optica (NMO, Devic-Syndrom) bekannten Erkrankung systematisiert (28). Die Erkrankung konnte damit klar von der in ihrer klinischen Symptomatik ähnlichen Multiplen Sklerose (MS) abgegrenzt werden, wodurch die bis dahin häufige Fehldiagnose mit ihren prognostischen und therapeutischen Konsequenzen sowie Fehlbehandlungen mit MS-Medikamenten, die für die NMOSD kontraindiziert sind, vermieden werden (52). Mit der Aktualisierung der Diagnosekriterien im Jahr 2015 durch das „International Panel for NMO Diagnosis“ (IPND) wurde ein im Vergleich zur ursprünglichen Definition der NMO größeres Spektrum klinischer Manifestationen erfasst und unter der Bezeichnung NMOSD zusammengeführt, dabei wurden alle wesentlichen Diagnosekriterien aus dem Jahr 2006 integriert (53). Die Diagnose der NMOSD differenziert maßgeblich nach dem Vorliegen von AQP4-AK im Serum (siehe Abbildung 3-1). Die AQP4-AK-Bestimmung sollte möglichst mittels eines zellbasierten Assays (Immunfluoreszenz oder Durchflusszytometrie) vorgenommen werden (53).

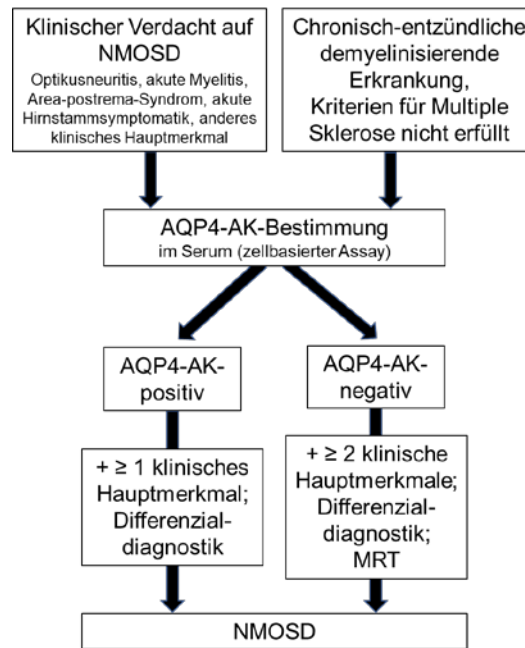


Abbildung 3-1: Vereinfachte Darstellung der aktuellen Diagnosekriterien für NMOSD modifiziert nach (53)

Gemäß den aktuell gültigen Diagnosekriterien basiert die NMOSD-Diagnose auf drei Säulen (3, 5, 53):

- a) Klinische Hauptmerkmale
- b) AQP4-AK-Status
- c) Typische Befunde der Magnetresonanztomografie (MRT)
- d) Ausschluss anderer Erkrankungen

Die sechs klinischen Hauptmerkmale sind:

1. Optikusneuritis
2. Akute Myelitis
3. Area-postrema-Syndrom
4. Akutes Hirnstammsyndrom
5. Symptomatische Narkolepsie oder dienzebrales Syndrom mit NMOSD-typischen dienzebralen MRT-Läsionen
6. Symptomatisches Zerebralsyndrom mit NMOSD-typischen Hirnläsionen

Bei AQP4-AK-positiven Patienten muss mindestens eines dieser Hauptmerkmale vorliegen.

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Satralizumab im deutschen Versorgungskontext sind Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind (54).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die NMOSD ist eine Erkrankung, die in der Regel schubförmig verläuft. Ein Schub ist durch das Auftreten von klinischen und neurologischen Ausfällen definiert. Jeder Schub birgt das Risiko, dass irreversible Schädigungen wie z. B. der Verlust der Sehkraft auftreten und eine Behinderung entsteht bzw. fortschreitet. Da sich die Schwere eines Schubes oftmals nicht ausreichend durch eine Akutbehandlung mildern lässt, ist die **Schubprävention** höchstes Therapieziel, um dem Fortschreiten der Behinderung entgegenzuwirken. Es sollte möglichst frühzeitig, idealerweise bereits nach dem ersten Schub und Diagnosestellung, mit einer Schubprävention begonnen werden (4, 5, 55, 56).

Aktuelle therapeutische Möglichkeiten

Es gibt keine kurative Therapie der NMOSD. Die Empfehlungen zur Behandlung der NMOSD in Deutschland basieren im Wesentlichen auf dem Qualitätshandbuch des KKNMS, Ausgabe 2020 sowie der DGN-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose (MS), Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen, zuletzt überarbeitet 2021 (5, 57).

Akute Schübe werden typischerweise mit hochdosierten Glukokortikoiden oder mit einer Apheresetherapie zur Elimination der NMOSD-spezifischen Autoantikörper (Plasmaapherese oder Immunadsorption) behandelt (5, 55, 57, 58). Als symptomatische Therapien werden im Wesentlichen die für die MS etablierten symptomatischen Therapien und rehabilitativen Maßnahmen eingesetzt (57). Zu beachten ist, dass mehrere der für MS etablierten Arzneimittel (Interferon- β , Glatirameracetat, Fingolimod, Natalizumab und Alemtuzumab) bei NMOSD unwirksam sind oder sogar den Krankheitsverlauf verschlechtern können (5).

Zur Schubprävention spielt im deutschen Versorgungsalltag die Off-Label-Anwendung immunsupprimierender Therapieoptionen wie Rituximab, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF) sowie Therapieregime mit Glukokortikoiden eine wesentliche Rolle, die sich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung größtenteils auf Daten aus Einzelfallberichten und Kohortenstudien von niedrigem Evidenzgrad (Evidenzgrad IV) stützt. Bei der Therapieentscheidung sind das Alter und das Geschlecht des Patienten (einschl. Schwangerschaftswunsch), Nebenwirkungen sowie Begleiterkrankungen zu berücksichtigen. Alle diese Optionen werden als Dauertherapie empfohlen. Tritt ein erneuter Schub auf, sollte ein Therapiewechsel oder eine Kombinationstherapie erwogen werden (4, 5, 53, 55).

Im August 2019 erfolgte die Zulassung des Komplementinhibitors Eculizumab für das Anwendungsgebiet der NMOSD (59). Dabei handelt es sich um das erste Arzneimittel mit einer Zulassung in dieser Indikation. Eculizumab ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit

NMOSD, die positiv für AQP4-AK sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (60). Eculizumab wird als Therapieoption zur NMOSD-Schubprävention in der aktuellen Leitlinie der DGN zur Diagnostik und Therapie der MS sowie im aktuellen Qualitätshandbuch des KKNMS genannt (5, 57).

Therapeutischer Bedarf

Die derzeit vorhandenen Therapieoptionen zur Schubprävention sind größtenteils Off-Label-Anwendungen. Unter diesen Therapien treten bei einer Vielzahl von Patienten weiterhin Schübe auf. Dies stellt ein hohes Risiko für eine dauerhafte körperliche Behinderung dar. Trotz der jüngsten therapeutischen Fortschritte besteht ein Mangel an Therapien, auf die bei erneutem Auftreten eines Schubes zurückgegriffen werden kann, um einen Therapiewechsel, und somit eine effektivere Schubprävention zu ermöglichen.

Bei der Schubprävention mit Immunsuppressiva können Wirkverlust, Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen auftreten, die einen Wechsel der Behandlung notwendig machen.

Unter Rituximab können insbesondere Infektionen oder Reaktivierungen latenter Infektionen auftreten (61–63), unter Azathioprin primär Störungen der Leberfunktion, Leukopenie und Haarausfall (64). Eine Behandlung mit MMF wird oft von Problemen des Verdauungssystems, Infektionen und Störungen der Blutbildung begleitet (65); zudem ist MMF in der Schwangerschaft streng kontraindiziert, da seine Anwendung mit erheblichen Risiken für Fehlgeburten und Missbildungen des Fötus einhergeht – entsprechend kommt MMF bei schwangeren Patientinnen und Patientinnen mit Kinderwunsch nicht als Behandlungsoption in Frage (57, 66, 67).

Die Therapie mit Eculizumab geht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten schwerer Infektionen einher und erfordert insbesondere einen Schutz gegen Meningokokken-Infektionen durch wiederholte Impfungen. Als häufige Nebenwirkungen unter der Therapie mit Eculizumab treten zudem Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie Störungen der Blutbildung auf (60, 68).

Bei einer Vielzahl von Patienten treten auch unter einer adäquat dosierten immunsupprimierenden Therapie weiterhin Schübe auf (69–73). So zeigte eine retrospektive Analyse des NEMOS-Registers für NMOSD-Patienten mit immunsupprimierender Therapie eine mittlere jährliche Schubrate von 0,60. Jeder Schub, der unter einer Therapie auftritt, ist mit einem erhöhten Risiko für weitere Schübe assoziiert (74). Ein Wechsel der Behandlung sollte daher bei jedem erneuten Schub erwogen werden (5).

Trotz der jüngsten therapeutischen Fortschritte und der Zulassung von Eculizumab besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf. Patienten, die direkt nach klinischer Erstmanifestation eines Schubes eine NMOSD-Diagnose (positiv für AQP4-AK) erhalten, sind von dem Anwendungsgebiet Eculizumab ausgeschlossen, ebenso wie Jugendliche.

Auch wenn die NMOSD vorwiegend im mittleren Erwachsenenalter auftritt, betreffen 3 – 5 % der NMOSD-Fälle Kinder und Jugendliche (75). Es existieren nur wenige Untersuchungen, die sich gezielt mit der NMOSD-Therapie bei Kindern und Jugendlichen beschäftigen, sodass

spezifische Therapieempfehlungen fehlen. In der NMOSD-Therapie von Kindern und Jugendlichen wird in einigen Fällen Rituximab gegenüber Azathioprin bevorzugt, da Dosierung und Verträglichkeit von Rituximab für die pädiatrische Population in anderen Indikationen verifiziert wurden (76). Zu anderen immunsupprimierenden Behandlungsoptionen, inklusive Eculizumab, existiert bisher keine spezifische Evidenz. Die Zulassungsstudie für Eculizumab umfasste ausschließlich Erwachsene (73), und die Zulassung gilt nur für diese (59). Satralizumab ist das erste in einer RCT untersuchte zugelassene Arzneimittel für NMOSD-Patienten ab 12 Jahre und deckt damit einen lange bestehenden therapeutischen Bedarf.

Zusammenfassung und Fazit

Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen besteht noch immer ein ungedeckter Bedarf, Schübe effektiv zu verhindern sowie bei Bedarf einen Wechsel patientenindividuell zu ermöglichen. Satralizumab ist das erste speziell für die NMOSD entwickelte Arzneimittel, welches direkt nach klinischer Erstmanifestation eines Schubes mit Diagnosestellung angewendet werden kann. Mit Zulassung ab 12 Jahren deckt Satralizumab zudem den therapeutischen Bedarf bei Jugendlichen mit NMOSD, für die bislang keine spezifische Evidenz sowie zugelassene Therapieoptionen vorlagen. Satralizumab zeigt als Mono- und Kombinationstherapie in zwei randomisiert kontrollierten Studien eine wirksame Schubprävention, und bietet Patienten ab 12 Jahren eine neue, effektive und gut verträgliche Therapiealternative.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Satralizumab ist wie folgt definiert: Satralizumab wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-AK-positiv sind (54).

Für dieses Anwendungsgebiet liegen keine exakten epidemiologischen Daten für Deutschland vor. Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz werden daher zunächst für alle Patienten mit NMOSD dargestellt, anschließend wird die Zielpopulation mittels eines epidemiologischen Modells berechnet.

Zur Abschätzung von Prävalenz, Inzidenz und geschlechtsspezifischen Unterschieden der NMOSD dienen grundsätzlich Quellen auf Grundlage der aktuellen NMOSD-

Diagnosekriterien von 2015 (53). Epidemiologische Kennzahlen gemäß den davor gültigen Diagnosekriterien von 2006 sind für den derzeitigen Versorgungskontext tendenziell unterschätzt, da in den aktuellen Kriterien von 2015 ein größeres Spektrum klinischer Manifestationen erfasst wird ((77–80), siehe Abschnitt 3.2.1).

Zur besseren Lesbarkeit werden die in den nachfolgenden Kapiteln 3.2.3 bis 3.2.5 berichteten Anteilswerte und Rechenergebnisse gerundet dargestellt: Die Patientenzahlen sind jeweils auf ganze Zahlen aufgerundet; Prozentwerte sind auf eine Nachkommastelle, Prävalenz- und Inzidenzraten auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die Berechnungen im epidemiologischen Modell erfolgen mit nicht gerundeten Werten (81). Alle Darstellungen und Berechnungen beruhen auf den aktuellen verfügbaren Daten zum Stand 21.04.2021.

Geschlechts- und altersspezifische Angaben

NMOSD ist eine seltene Erkrankung, die vornehmlich bei Frauen auftritt. Gemäß Untersuchungen der deutschen Studiengruppe NEMOS sind Frauen 4,5- bis 6-mal häufiger betroffen als Männer (30, 45, 46). Im Median erkranken die Patienten im Alter von ca. 40 Jahren (30, 45, 46). Kinder und Jugendliche machen einen Anteil von ungefähr 5 % der NMOSD-Patienten aus (75). Über 90 % der Patienten im NEMOS-Register waren im Alter zwischen 15 und 65 Jahren an NMOSD erkrankt, der jüngste mit 8 Jahren, der älteste mit 79 Jahren (45). Diagnosedaten des Statistischen Bundesamtes zeigen, dass im Erhebungsjahr 2019 von den insgesamt 1.135 Fällen einer vollstationären Behandlung mit Diagnose NMOSD in 12 Fällen (1,1 %) Patienten unter 10 Jahren und in 34 Fällen (3,0 %) Patienten unter 15 Jahren betroffen waren (82).

Gemäß Publikationen zu Patienten aus dem NEMOS-Register beträgt der Anteil der NMOSD-Patienten mit Nachweis von AQP4-AK je nach Veröffentlichung 78,1 % bis 85,7 % (45, 46, 83). In dieser Gruppe sind 7,7- bis 9,2-mal mehr Frauen als Männer betroffen; damit ist bei den AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten der Frauenanteil höher als in der Gesamtheit aller NMOSD-Patienten (30, 45).

Inzidenz der NMOSD

In Übersichtsartikeln wird als Inzidenz der NMOSD in verschiedenen europäischen Ländern und Regionen eine Spanne von 0,05 bis 0,4 Fällen pro 100.000 Personen pro Jahr genannt (47, 84–87). In Publikationen auf Grundlage der aktuellen Diagnosekriterien von 2015 beträgt die Inzidenz 0,06–0,25 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Tabelle 3-1). Quellen, die die Diagnosekriterien von 2006 heranziehen, liefern eine Inzidenz von 0,03–0,4 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (77, 78, 80, 88–92).

Tabelle 3-1: Inzidenz der NMOSD in der Literatur

Inzidenz pro 100.000 Einwohner pro Jahr	Zahl der NMOSD-Patienten	Land/Region	Referenz
0,06	N = 74	Spanien, Katalonien	(77)
0,07	N = 56	Dänemark	(78)
0,12	N = 191	Dänemark	(80)
0,132	N = 101	Ungarn	(93)
0,25	N = 11	Vereinigtes Königreich, Oxfordshire	(94)
Publikationen zu europäischen Ländern und Regionen, Studien mit mindestens 10 Patienten. NMOSD-Diagnosekriterien von 2015 (53)			

Prävalenz der NMOSD

Zur Prävalenz der NMOSD werden Daten aus der Literatur dargestellt. In Ergänzung dazu wird die Prävalenz in Deutschland auch auf Basis von Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) hergeleitet. Diese Herleitung wird umfangreich beschrieben, da auch im epidemiologischen Modell zur Abschätzung der Zielpopulation von Satralizumab darauf Bezug genommen wird (siehe Abschnitt „Epidemiologisches Modell“).

Prävalenz auf Basis der Literatur

Das Portal Orphanet gibt für die Prävalenz der NMOSD weltweit eine Spanne von 1–9 pro 100.000 Einwohner an (95). In Publikationen auf Grundlage der aktuellen Diagnosekriterien von 2015 beträgt die Prävalenz 0,89–1,91 pro 100.000 Einwohner (Tabelle 3-2). Quellen, die die Diagnosekriterien von 2006 heranziehen, liefern eine Prävalenz von 0,57–4,4 pro 100.000 Einwohner (77, 78, 88–90, 92, 96).

Tabelle 3-2: Prävalenz der NMOSD in der Literatur

Prävalenz pro 100.000 Einwohner	Anzahl NMOSD-Patienten	Land/Region	Referenz
0,89	N = 74	Spanien, Katalonien	(77)
1,09	N = 56	Dänemark	(78)
1,60	N = 11	Vereinigtes Königreich, Oxfordshire	(94)
1,91	N = 123	Ungarn	(93)
Publikationen zu europäischen Ländern und Regionen, Studien mit mindestens 10 Patienten. NMOSD-Diagnosekriterien von 2015 (53)			

Prävalenz auf Basis von Morbi-RSA-Daten

Im Morbi-RSA werden Krankheiten als hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) zusammengefasst und nicht nach den Diagnosecodes der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10 (ICD-10, Inter-

national Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10) aufgeschlüsselt berichtet. Die NMOSD (ICD-10-Code: G36.0) wird dabei den HMG 72 („Multiple Sklerose ohne Dauermedikation“) und 234 („Multiple Sklerose mit Dauermedikation“) zugeordnet, die jeweils die ICD-10-Codes G35.x, G36.x und G37.x umfassen.

Um die Prävalenzrate der NMOSD auf Basis der Morbi-RSA-Daten für die HMG 72 und 234 abzuschätzen, werden folgende vereinfachenden Annahmen zugrunde gelegt:

- Der Diagnose NMOSD ist der ICD-10-Code G36.0 („Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit]“) zugewiesen. Einzelne NMOSD-Fälle, die möglicherweise mit anderen ICD-10-Codes wie G36.9 („Akute disseminierte Demyelinisation, nicht näher bezeichnet“) eingestuft wurden, werden in der klinischen Praxis eher selten verwendet und sind daher nicht erfasst.
- Satralizumab ist für NMOSD-Patienten ab 12 Jahren zugelassen. Da nicht alle relevanten Daten nach Alter aufgeschlüsselt vorliegen, müssen die Rechenschritte auf Grundlage der Gesamtpopulation vorgenommen werden. Diese Annahme führt zu einer leichten Überschätzung der Zielpopulation, scheint jedoch gerechtfertigt, weil die Erkrankung im Median im Alter von ca. 40 Jahren auftritt und nur wenige Patienten im Kindesalter sind (30, 45, 46, 75).
- Um den Anteil der NMOSD an den betreffenden HMG (72 und 234) im Morbi-RSA zu bestimmen, werden die „tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ gemäß Statistischem Bundesamt herangezogen (82). Die Erhebung beinhaltet nur stationär behandelte Patienten; ausschließlich ambulant behandelte Patienten sind somit nicht erfasst, woraus sich Unsicherheiten ergeben könnten. Die Veröffentlichung ist jedoch die bestverfügbare offizielle Quelle für Deutschland, um den Anteil der NMOSD zu bestimmen.
- Die Berechnung erfolgt auf Basis von Daten aus dem Jahr 2019, da für die „tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ keine neuere Daten vom Statistischen Bundesamt veröffentlicht worden sind (82). Vereinfachend wird angenommen, dass die Prävalenzraten auf die Jahre nach 2019 übertragbar sind.

Die Prävalenzrate der NMOSD wird wie folgt auf Basis der Morbi-RSA-Daten hergeleitet:

- a) Die Patientenzahl in HMG 72 und 234, die auch NMOSD umfassen, lässt sich aus dem Morbi-RSA-Jahresausgleichsbescheid für das Jahr 2019 (97) (analog zu den Krankenhausdaten) ermitteln und beträgt 254.529 Patienten (ambulant und stationär).
- b) Zur Abschätzung, wie hoch der Anteil der Patienten mit NMOSD (ICD-10-Code G36.0) innerhalb der HMG 72 und 234 ist, werden Daten des Statistischen Bundesamtes herangezogen (82). Gemäß diesen Daten lautete in 1153 von 48.850 Fällen in HMG 72 und 234 die Diagnose NMOSD – das entspricht einem Anteil von 2,3 %. Eine Anwendung dieses Anteils auf die Zahl von 254.529 Patienten in HMG 72 und 234 aus Schritt a) ergibt eine Zahl von 5.914 NMOSD-Patienten in der GKV. Dieser Wert könnte tendenziell eine Überschätzung darstellen, da die NMOSD-Schübe häufig schwer verlaufen und eine Hospitalisierung notwendig machen können (5).

- c) Aus der Zahl von 5.914 Patienten in der GKV gemäß Schritt b) und der Gesamtzahl der in der GKV Versicherten zum 31.12.2019 (73.053.000 (98)) ergibt sich eine Prävalenzrate von $8,10 \times 10^{-5} = \mathbf{6,88 \text{ pro } 100.000 \text{ Einwohner}}$ (5.914/73.053.000).

Epidemiologisches Modell

Für die Ableitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet von Satralizumab in Deutschland liegen unmittelbar keine Zahlen vor. Zur Schätzung der Zielpopulation im Einreichungsjahr des Dossiers (2021) muss daher eine Prognose anhand eines epidemiologischen Modells erstellt werden. Epidemiologische Modelle lassen sich nach epidemiologischen Kennzahlen (Inzidenz, Prävalenz, Mortalität) einteilen, die als Ausgangspunkt zur Schätzung einer Population verwendet werden. Zur Schätzung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein prävalenzbasiertes Modell gewählt.

Begründung für die Wahl eines prävalenzbasierten epidemiologischen Modells

Inzidenzdaten eignen sich nur dann zur Schätzung von Patientenpopulationen, wenn belastbare Daten zum Krankheitsausbruch und -verlauf von der Erstdiagnose bis zur Heilung oder Tod für Deutschland zur Verfügung stehen. Das ist für NMOSD nicht der Fall.

Mortalitätsdaten eignen sich zur Schätzung einer Zielpopulation, wenn ein rascher und/oder aggressiver Krankheitsverlauf mit nur noch geringer Restlebenszeit vorliegt. NMOSD ist eine chronische Erkrankung mit einer leicht reduzierten Lebenserwartung gegenüber der Allgemeinbevölkerung. Vorzeitige Todesfälle lassen sich in erster Linie auf die erheblichen Behinderungen bei steigendem Lebensalter zurückführen. Daher sind mortalitätsbasierte Daten zur Bestimmung der Zielpopulation nicht zielführend.

Prävalenzdaten eignen sich hingegen bei chronischen Erkrankungen wie NMOSD zur Kalkulation der Patientenpopulation.

Vereinfachende Modellannahmen

Das im Folgenden dargestellte prävalenzbasierte Modell geht von folgenden vereinfachenden Modellannahmen aus:

- In der Literatur werden Prävalenzraten für europäische Länder und Regionen berichtet. Es wird davon ausgegangen, dass diese Werte repräsentativ und auf Deutschland übertragbar sind. Außerdem wird angenommen, dass die Prävalenzraten aus der Literatur vergangener Jahre auf 2021 übertragbar sind.
- Die Prävalenz der AQP4-AK-positiven NMOSD wird, wenn der Wert nicht direkt aus der Quelle zu entnehmen ist, näherungsweise aus der Prävalenz der NMOSD und dem Anteil der AQP4-AK-positiven Patienten in der Kohorte errechnet. Dabei wird davon ausgegangen, dass die in der Literatur dargestellten NMOSD-Patientenkohorten auch bezüglich des Anteils der AQP4-AK-positiven Patienten repräsentativ sind.
- Zudem gelten die oben für die Abschätzung der Prävalenzrate anhand des Morbi-RSA geschilderten vereinfachenden Annahmen.

Berechnung der Patientenpopulation

Die Patientenpopulation, die für eine Behandlung mit Satralizumab in Frage kommt, wird wie folgt ermittelt:

- 1.) Berechnung der Anzahl der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten in Deutschland für das Jahr 2021 anhand der Prävalenzraten aus der Literatur für europäische Länder
- 2.) Berechnung der Zahl der NMOSD-Patienten ≥ 12 Jahre
- 3.) Parametervariation zur Berücksichtigung von Unsicherheiten
- 4.) Prognose für die Jahre 2022–2026

ad 1)

Zur Berechnung der Zahl der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten wird zunächst die Prävalenzrate der NMOSD mit Nachweis von AQP4-AK auf Basis der Literatur als gewichteter Mittelwert bestimmt und anschließend diese Prävalenzrate auf die Bevölkerungszahl in Deutschland angewendet.

Als Datenbasis dienen Publikationen zur NMOSD-Prävalenz in europäischen Ländern und Regionen, basierend auf den aktuellen Diagnosekriterien (siehe Tabelle 3-2). Zum einen werden Publikationen herangezogen, die direkt einen Wert für die Prävalenz der AQP4-AK-positiven NMOSD berichten; zum anderen werden auch Quellen genutzt, die Angaben zur Prävalenz der NMOSD und dem Anteil der AQP4-AK-positiven Patienten in der betreffenden Kohorte enthalten; in diesem Fall wird die NMOSD-Prävalenz mit dem Anteil der AQP4-AK-positiven Patienten multipliziert, um die Prävalenz der AQP4-AK-positiven NMOSD abzuschätzen.

Es liegen vier Publikationen mit insgesamt 204 AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten vor (Tabelle 3-3). Um die unterschiedlichen Kohortengrößen in den Publikationen zu berücksichtigen, wird ein nach Patientenzahl gewichteter Mittelwert der Prävalenzrate bestimmt. Bezugsgröße ist jeweils die Zahl der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten in der jeweiligen Quelle. Der gewichtete Mittelwert für die Prävalenzrate auf Basis der vier Publikationen beträgt **1,18 pro 100.000 Einwohner**.

Unter Verwendung dieser Prävalenzrate und dem prognostizierten Bevölkerungsstand für 2021 (83.477.000, Quelle: (99)) ergibt sich für das Jahr 2021 eine Zahl von **983 Patienten** mit NMOSD und AQP4-AK in Deutschland.

Tabelle 3-3: Prävalenz der NMOSD in der Literatur

Patientenzahl		Prävalenz pro 100.000 Einwohner		Land/Region	Referenz
NMOSD	NMOSD, AQP4-AK-positiv	NMOSD	NMOSD, AQP4-AK-positiv		
N = 74	N = 54	0,89	0,65 ^a	Spanien, Katalonien	(77)
N = 56	N = 39	1,09	0,76	Dänemark	(78)
N = 11	N = 8	1,60	1,20	Vereinigtes Königreich, Oxfordshire	(94)
N = 123	N = 103	1,91	1,61	Ungarn	(93)
Publikationen zu europäischen Ländern und Regionen, NMOSD-Diagnosekriterien von 2015 (53) a: Berechnet (Prävalenzrate für NMOSD-Gesamtpopulation × Anteil Patienten mit AQP4-AK) Abkürzungen: AK: Antikörper; AQP4: Aquaporin-4; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung					

ad 2)

Satralizumab ist für NMOSD-Patienten ≥ 12 Jahre zugelassen. Die in Schritt 1) ermittelte Patientenzahl muss daher um den Anteil der NMOSD-Patienten < 12 Jahren verringert werden.

Als bestverfügbare Näherung für den deutschen Versorgungskontext werden die „tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ für 2019 gemäß Statistischem Bundesamt herangezogen (82). Diese Daten sind nach Altersgruppen aufgeschlüsselt, für Patienten < 12 Jahre bzw. ≥ 12 Jahre liegen jedoch keine direkten Daten vor; die Altersgrenze von 12 Jahren fällt in die Altersgruppe „10 bis 14 Jahre“.

In dieser Erhebung waren von den insgesamt 1.135 Fällen einer vollstationären Behandlung mit Diagnose NMOSD (ICD-10 G36.0) in 12 Fällen Patienten unter 10 Jahren betroffen. In der Altersgruppe der 10- bis 14-Jährigen traten 22 Fälle auf; unter Annahme einer Gleichverteilung auf jedes der fünf Altersjahre entspricht dies rechnerisch 4,4 Fällen in jedem Altersjahr zwischen 10 und 14 Jahren. Damit beträgt der Anteil der NMOSD-Patienten unter 12 Jahren 1,8 % ($20,8/1.135$) und der NMOSD-Patienten ab 12 Jahren entsprechend 98,2 %.

Wird dieser Anteil von 98,2 % auf die Patientenzahl aus Schritt 1) (983 Patienten) angewendet, ergibt sich eine Zahl von 965 AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten ≥ 12 Jahre in Deutschland.

ad 3)

Für die untenstehenden Modellparameter finden sich in der Literatur oder anderen Datenquellen unterschiedliche Werte. Das Ergebnis der Modellrechnung ist daher mit Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit wird durch Modellszenarien, die die Spannweite für die Größe der Zielpopulation angeben, quantifiziert.

Für die Modellszenarien wurden folgende Parameter in der beschriebenen Weise variiert (siehe Tabelle 3-4):

(1): Berechnung der Anzahl der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten in Deutschland für das Jahr 2021 anhand von Prävalenzraten – Variation der Prävalenzrate

(2): Berechnung der Zahl der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten ≥ 12 Jahre – Variation des Anteils der Patienten ≥ 12 Jahre. Aus den vorliegenden stationären Versorgungsdaten (82) kann abgeleitet werden, dass der Anteil der Patienten < 12 Jahre zwischen 1,1 % und 3,0 % liegt (Patienten < 10 Jahre: $12/1.135$ Fälle = 1,1 %; Patienten < 15 Jahre: $34/1.135$ Fälle = 3,0 %); der Anteil der Patienten ≥ 12 Jahre liegt entsprechend zwischen 97,0 % und 98,9 %.

Tabelle 3-4: Parametervariation zur Berücksichtigung von Unsicherheiten

Parameter	Plausibelster Wert	Alternative Annahmen	Kommentar
Ad (1): Berechnung der Anzahl der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten in Deutschland für das Jahr 2021 anhand von Prävalenzraten			
Prävalenz	1,18 pro 100.000 Einwohner	0,65 pro 100.000 Einwohner	Niedrigste aus der Literatur abgeleitete Prävalenzrate, Diagnosekriterien von 2015 (77)
		6,94 pro 100.000 Einwohner	Abschätzung auf Basis von Morbi-RSA-Daten (8,10 pro 100.000 Einwohner), siehe Abschnitt „Prävalenz der NMOSD“ Anteil AQP4-AK-positiv: 85,7 % (46)
Ad (2): Berechnung der Zahl der NMOSD-Patienten ≥ 12 Jahre			
Anteil der Patienten ≥ 12 Jahre	98,2 %	97,0 %	Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (82), Patienten < 15 Jahre: $34/1.135$ Fälle = 3,0 %
		98,9 %	Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (82), Patienten < 10 Jahre: $12/1.135$ Fälle = 1,1 %
Abkürzungen: AK: Antikörper; AQP4: Aquaporin-4; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierter Risikostruktur-ausgleich; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung			

Zur Bestimmung der **Untergrenze** werden der kleinste aus der Literatur abgeleitete Wert für die Prävalenzrate der NMOSD (0,65 AQP4-AK-positiv NMOSD-Patienten pro 100.000 Einwohner, (77)) sowie der minimale Anteil von 97,0 % für den Anteil der Patienten ≥ 12 Jahre herangezogen. Unter Verwendung des prognostizierten Bevölkerungsstands für 2021 (83.477.000) ergibt sich für das Jahr 2021 als Untergrenze eine Zahl von **526 Patienten** ≥ 12 Jahre mit NMOSD in Deutschland, die AQP4-AK-positiv sind.

Zur Bestimmung der **Obergrenze** werden die oben ermittelte Prävalenzrate der NMOSD auf Basis von Morbi-RSA-Daten (8,10 pro 100.000 Einwohner) sowie der maximale Wert für den Anteil der Patienten ≥ 12 Jahre (98,9 %) herangezogen. Da die Morbi-RSA-Daten nicht nach AQP4-AK-Status aufgeschlüsselt sind, muss zudem der Anteil der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten berücksichtigt werden. Hierfür wird der höchste vorliegende Wert aus den

Publikationen des deutschen NEMOS-Registers verwendet (85,7 %; 156 von 182 Patienten mit vorliegendem AQP4-AK-Status, Quelle: (46)). Unter Verwendung des prognostizierten Bevölkerungsstands für 2021 (83.477.000) ergibt sich für das Jahr 2021 damit als Obergrenze eine Zahl von **5.732 Patienten** ≥ 12 Jahre mit NMOSD in Deutschland, die AQP4-AK-positiv sind.

Die Abschätzung der Patientenpopulation auf Basis des prävalenzbasierten epidemiologischen Modells inkl. Angabe der Spanne für die Unsicherheit ist in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Patientenpopulation in Deutschland im Jahr 2021 mit Prognose für 2022–2026

Beschreibung	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Bevölkerung ^a	83.477.000	83.561.000	83.607.000	83.615.000	83.584.000	83.514.000
Prävalenzrate NMOSD (AQP4-AK-positiv) pro 100.000 Einwohner ^b	1,18 (0,65–6,94)	1,18 (0,65–6,94)	1,18 (0,65–6,94)	1,18 (0,65–6,94)	1,18 (0,65–6,94)	1,18 (0,65–6,94)
Anteil Patienten ≥ 12 Jahre, % ^c	98,2 (97,0 – 98,9)	98,2 (97,0 – 98,9)	98,2 (97,0 – 98,9)	98,2 (97,0 – 98,9)	98,2 (97,0 – 98,9)	98,2 (97,0 – 98,9)
Patientenpopulation NMOSD (AQP4-AK-positiv) ≥ 12 Jahre ^d	965 (526–5.732)	966 (527–5.737)	967 (527–5.740)	967 (527–5.741)	967 (527–5.739)	966 (527–5.734)
Patientenpopulation NMOSD (AQP4-AK-positiv) ≥ 12 Jahre in der GKV ^e	848 (463–5.035)	849 (463–5.040)	850 (463–5.042)	850 (463–5.043)	850 (463–5.042)	849 (463–5.037)

a: Vorausberechneter Bevölkerungsstand; 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6 (G1L2W2, niedrige Geburtenhäufigkeit, moderater Anstieg der Lebenserwartung und mittlerer Wanderungssaldo); Quelle: (99)
b: Gewichteter Mittelwert aus der Literatur unter Berücksichtigung der Diagnosekriterien von 2015; Untergrenze: Kleinste aus der Literatur abgeleitete Prävalenzrate für AQP4-AK-positiv NMOSD in Europa (77); Obergrenze: Herleitung auf Basis von Morbi-RSA-Daten (Datenbasis 2019) mit Anteil AQP4-AK-positiver NMOSD-Patienten 85,7 % (46)
c: Ermittelt anhand stationärer Versorgungsdaten für Deutschland (82)
d: Multiplikation der Prävalenzrate mit dem prognostizierten Bevölkerungsstand und dem Anteil Patienten ≥ 12 Jahre
e: GKV-Anteil: 87,8 % (Jahresdurchschnitt der im Jahr 2019 in der GKV Versicherten (98) dividiert durch den Bevölkerungsstand von 2019 (100): 73.053.000/83.166.711)
Abkürzungen: AQP4-AK: Autoantikörper gegen Aquaporin-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Morbi-RSA: Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

Zusammenfassung und Fazit

Da es sich bei NMOSD um eine seltene Erkrankung handelt, ist die Datenbasis zur Epidemiologie in Deutschland limitiert und mit Unsicherheiten behaftet.

Die ermittelte Prävalenzrate von 1,18 AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten pro 100.000 Einwohner wird für plausibel erachtet, da sie als gewichteter Mittelwert aus mehreren unabhängigen Literaturwerten ermittelt wurde und dabei die aktuellen Diagnosekriterien Berücksichtigung fanden, wobei jedoch die verfügbaren Quellen nicht unmittelbar die Situation in Deutschland beschreiben. Demgegenüber entstammen die Morbi-RSA-Daten dem deutschen Versorgungsalltag, sind aber ungenau, da die NMOSD keine abgeschlossene Entität im Morbi-RSA ist, sondern ein nicht exakt quantifizierbarer Teil der HMG 72 und 234.

Die Morbi-RSA-Daten sind die einzigen im epidemiologischen Modell verwertbaren Daten aus dem deutschen Versorgungskontext. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die auf Basis des Morbi-RSA ermittelte Prävalenzrate eine Überschätzung darstellt. Besonders die Abschätzung des Anteils der NMOSD-Patienten an den HMG 72 und 234 anhand von Daten aus der vollstationären Krankenhausbehandlung ist mit Unsicherheiten behaftet. Die Hospitalisierungsrate liegt bei NMOSD wahrscheinlich höher als bei anderen Erkrankungen in den HMG 72 und 234 (MS und andere demyelinisierende Erkrankungen). Die Krankheitsschübe bei NMOSD sind meist schwerwiegender als bei MS und gehen in der Regel mit einer Behinderungsprogression einher, sodass NMOSD-Patienten tendenziell häufiger auf die Infrastruktur einer Klinik angewiesen sind als MS-Patienten (5) (siehe Abschnitt 3.2.1). Der aus stationären Versorgungsdaten ermittelte Anteil der NMOSD an den HMG 72 und 234 (2,3 %) könnte somit eine Überschätzung darstellen. Genauere Angaben aus offiziellen Quellen liegen jedoch nicht vor.

Der Wert für den Anteil der Patienten ≥ 12 Jahre (98,2 %), ermittelt anhand stationärer Versorgungsdaten (82), ist ebenfalls mit Unsicherheit behaftet. Es liegen keine Daten vor, die exakt diese Altersgruppe beschreiben. Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass die Erhebung nur vollstationär behandelte Patienten umfasst und demnach ausschließlich ambulant versorgte Patienten nicht berücksichtigt sind. In Anbetracht der oben geschilderten Altersverteilung der NMOSD kann der Anteil von 1,8 % für die Patienten unter 12 Jahren jedoch insgesamt als plausibel erachtet werden. Die Unsicherheit beeinflusst die Patientenpopulation lediglich um wenige Prozent und ist somit nicht wesentlich.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich die Inzidenz- und Prävalenzrate der NMOSD in Deutschland in den nächsten fünf Jahren wesentlich ändern werden. Zur Prognose der Patientenpopulation für die Jahre 2022 – 2026 wird daher die für 2021 ermittelte Spanne anhand der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung fortgeschrieben (Tabelle 3-5).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Satralizumab	965 (526–5.732)	848 (463–5.035)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die in Tabelle 3-6 dargestellten Ergebnisse wurden gemäß der Herleitung in Abschnitt 3.2.3 zur Prävalenz der NMOSD ermittelt.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Satralizumab in Frage kommen, wurde der Jahresdurchschnitt der in der GKV Versicherten von 2019 (98) durch den Bevölkerungsstand von 2019 (100) geteilt. Hieraus ergab sich ein GKV-Anteil von 87,8 % ($73.053.000/83.166.711$), dessen Gültigkeit auch für die Jahre nach 2019 angenommen wird.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (Satralizumab)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Satralizumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	Erheblich	848 (463–5.035)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Die Beschreibung des Krankheitsbildes, des klinischen Verlaufs, der Diagnose und der Behandlung der NMOSD sowie des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Grundlage von Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen. Die Quellen wurden durch eine orientierende Literaturrecherche in PubMed ermittelt.

Zur Beschreibung der Inzidenz, Prävalenz und zur Überprüfung alters- oder geschlechts-spezifischer Unterschiede der NMOSD wurde ebenfalls eine orientierende Literaturrecherche in PubMed sowie in weiteren öffentlich zugänglichen Quellen durchgeführt. Hierfür wurden Suchbegriffe für NMOSD mit Begriffen wie „epidemiology“, „prevalence“ und „incidence“ kombiniert. Nicht berücksichtigt wurden Publikationen mit unklaren Diagnosekriterien sowie Quellen, die nicht eine mit Deutschland vergleichbare europäische Population beschreiben.

Die Prävalenz der NMOSD in Deutschland wurde außerdem mittels der vom Bundesversicherungsamt veröffentlichten Daten zum Morbi-RSA und Daten des Statistischen Bundesamts (Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten) abgeschätzt. Angaben zur Bevölkerungszahl stammen vom Statistischen Bundesamt, die Angaben zur Anzahl der in der GKV versicherten Personen aus den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit. Alle Quellen sind entsprechend referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders - An update. *Autoimmun Rev*; 17(3):195–200, 2018. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.001.
2. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum (Minneapolis)*; 16(5 Multiple Sclerosis):105–21, 2010.
3. Sherman E, Han MH. Acute and Chronic Management of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Curr Treat Options Neurol*; 17(11):48, 2015. doi: 10.1007/s11940-015-0378-x.
4. Trebst C. Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen. *Arzneimitteltherapie*; (36):237–46, 2018.
5. KKNMS. Qualitätshandbuch MS / NMOSD: Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen für Ärzte. URL: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKNMS_Qualitaetshandbuch_04.01.2021.pdf [aufgerufen am: 21.06.2021].
6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*; 364(9451):2106–12, 2004. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.

7. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*; 202(4):473–7, 2005. doi: 10.1084/jem.20050304.
8. Mader S, Brimberg L. Aquaporin-4 Water Channel in the Brain and Its Implication for Health and Disease. *Cells*; 8(2), 2019. doi: 10.3390/cells8020090.
9. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol*; 176(2):149–64, 2014. doi: 10.1111/cei.12271.
10. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 108(9):3701–6, 2011. doi: 10.1073/pnas.1017385108.
11. Wang HH, Dai YQ, Qiu W, Lu ZQ, Peng FH, Wang YG et al. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. *J Clin Neurosci*; 18(10):1313–7, 2011. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.031.
12. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. *Int J Neurosci*; 126(12):1051–60, 2016. doi: 10.3109/00207454.2016.1163550.
13. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*; 125(Pt 7):1450–61, 2002.
14. Saadoun S, Waters P, MacDonald C, Bell BA, Vincent A, Verkman AS et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol*; 71(3):323–33, 2012. doi: 10.1002/ana.22686.
15. Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*; 123(5):2306–16, 2013. doi: 10.1172/JCI67554.
16. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*; 17(3):273, 2016. doi: 10.3390/ijms17030273.
17. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*; 6(9):805–15, 2007. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8.
18. Long Y, Liang J, Wu L, Lin S, Gao C, Chen X et al. Different Phenotypes at Onset in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients with Aquaporin-4 Autoimmunity. *Front Neurol*; 8:62, 2017. doi: 10.3389/fneur.2017.00062.
19. Hinson SR, Romero MF, Popescu BFG, Lucchinetti CF, Fryer JP, Wolburg H et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 109(4):1245–50, 2012. doi: 10.1073/pnas.1109980108.
20. Melamed E, Levy M, Waters PJ, Sato DK, Bennett JL, John GR et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*; 2(4):e134, 2015. doi: 10.1212/NXI.0000000000000134.

21. Barros PO, Cassano T, Hygino J, Ferreira TB, Centurião N, Kasahara TM et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clin Exp Immunol*; 183(3):480–9, 2016. doi: 10.1111/cei.12733.
22. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Lassmann H et al. Pain in neuromyelitis optica—prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*; 10(9):529–36, 2014. doi: 10.1038/nrneurol.2014.129.
23. Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract*; 10(3):167–84, 2010. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00367.x.
24. Arruda JL, Sweitzer S, Rutkowski MD, DeLeo JA. Intrathecal anti-IL-6 antibody and IgG attenuates peripheral nerve injury-induced mechanical allodynia in the rat: possible immune modulation in neuropathic pain. *Brain Research*; 879(1-2):216–25, 2000. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02807-9.
25. Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LCS. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol*; 126(1):12–6, 2008.
26. Levin MH, Bennett JL, Verkman AS. Optic neuritis in neuromyelitis optica. *Prog Retin Eye Res*; 36:159–71, 2013. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.03.001.
27. Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK et al. Longitudinal extensive transverse myelitis—it's not all neuromyelitis optica. *Nature Reviews Neurology*; 7(12):688–98, 2011. doi: 10.1038/nrneurol.2011.176.
28. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*; 66(10):1485–9, 2006.
29. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*; 92(4):663–79, 2017. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
30. 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.
31. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K et al. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG–positive NMOSD. *Neurology*; 91(17):e1642-51, 2018. doi: 10.1212/WNL.0000000000006392.
32. Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol*; 256(11):1891–8, 2009. doi: 10.1007/s00415-009-5171-x.
33. Wang K-C, Lee C-L, Chen S-Y, Lin K-H, Tsai C-P. Prominent brainstem symptoms/signs in patients with neuromyelitis optica in a Taiwanese population. *J Clin Neurosci*; 18(9):1197–200, 2011. doi: 10.1016/j.jocn.2010.12.052.

34. Kremer L, Mealy M, Jacob A, Nakashima I, Cabre P, Bigi S et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler*; 20(7):843–7, 2014. doi: 10.1177/1352458513507822Multiple.
35. Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, Konno M, Takahashi T, Fujihara K et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol*; 256(2):287–8, 2009. doi: 10.1007/s00415-009-0139-4.
36. Inoue K, Nakayama T, Kamisawa A, Saito J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone accompanied by bilateral hypothalamic and anterior thalamic lesions with serum antiaquaporin 4 antibody. *BMJ Case Rep*; 2017, 2017. doi: 10.1136/bcr-2017219721.
37. Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler*; 11(5):617–21, 2005. doi: 10.1191/1352458505ms1200cr.
38. Asseyer S, Schmidt F, Chien C, Scheel M, Ruprecht K, Bellmann-Strobl J et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*; 4(3):2055217318796684, 2018.
39. Qian P, Lancia S, Alvarez E, Klawiter EC, Cross AH, Naismith RT. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain. *Arch Neurol*; 69(11):1482–7, 2012. doi: 10.1001/archneurol.2012.768.
40. Masuda H, Mori M, Uzawa A, Uchida T, Ohtani R, Kuwabara S. Difference in fatigue and pain between neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *PLoS ONE*; 15(4):e0224419, 2020. doi: 10.1371/journal.
41. Shin JS, Kwon YN, Choi Y, Lee JY, Lee YI, Hwang JH et al. Comparison of psychiatric disturbances in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Medicine (Baltimore)*; 98(38):e17184, 2019. doi: 10.1097/MD.00000000000017184.
42. Seok JM, Choi M, Cho EB, Lee HL, Kim BJ, Lee KH et al. Fatigue in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and its impact on quality of life. *PLoS ONE*; 12(5):e0177230, 2017. doi: 10.1371/journal.
43. Pan J, Zhao P, Cai H, Su L, Wood K, Shi F-D et al. Hypoxemia, Sleep Disturbances, and Depression Correlated with Fatigue in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *CNS Neurosci Ther*; 21(7):599–606, 2015. doi: 10.1111/cns.12411.
44. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*; 53(5):1107–14, 1999.
45. Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke K-D, Pache F et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*; 23(8):1092–103, 2017.
46. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K-D, Wegner B et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*; 79(2):206–16, 2016. doi: 10.1002/ana.24554.
47. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*; 21(7):845–53, 2015. doi: 10.1177/1352458515572406Multiple.

48. Eaneff S, Wang V, Hanger M, Levy M, Mealy MA, Brandt AU et al. Patient perspectives on neuromyelitis optica spectrum disorders: Data from the PatientsLikeMe online community. *Mult Scler Relat Disord*; 17:116–22, 2017. doi: 10.1016/j.msard.2017.07.014.
49. Beekman J, Keisler A, Pedraza O, Haramura M, Gianella-Borradori A, Katz E et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*; 6(4):e580, 2019. doi: 10.1212/NXI.0000000000000580.
50. Shi Z, Chen H, Lian Z, Liu J, Feng H, Zhou H. Factors that impact health-related quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: anxiety, disability, fatigue and depression. *J Neuroimmunol*; 293:54–8, 2016. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.02.011.
51. Chavarro VS, Mealy MA, Simpson A, Lacheta A, Pache F, Ruprecht K et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*; 3(6):e286, 2016. doi: 10.1212/NXI.0000000000000286.
52. Juryńczyk M, Craner M, Palace J. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 86(1):20–5, 2015. doi: 10.1136/jnnp-2014-308984.
53. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*; 85(2):177–89, 2015.
54. Roche. Fachinformation Enspryng®: Stand: Juni 2021.
55. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*; 261(1):1–16, 2014. doi: 10.1007/s00415-013-7169-7.
56. Trebst C, Berthele A, Jarius S, Kümpfel T, Schippling S, Wildemann B et al. Diagnostik und Therapie der Neuromyelitis optica. Konsensusempfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe. *Nervenarzt*; 82(6):768–77, 2011. doi: 10.1007/s00115-010-3192-4.
57. 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: 11.05.2021].
58. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*; 17(8):1019–32, 2010. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03066.x.
59. EMA. Assessment Report: Soliris. International non-proprietary name: eculizumab.: Procedure No. EMEA/H/C/000791/II/0105. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0105-epar-assessment-report-variation_en.pdf [aufgerufen am: 10.11.2020].

60. Alexion. Fachinformation Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.: Stand: Mai 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010559> [aufgerufen am: 23.06.2021].
61. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol*; 65(11):1443–8, 2008.
62. Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler*; 17(10):1225–30, 2011. doi: 10.1177/1352458511404586.
63. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol*; 68(11):1412–20, 2011. doi: 10.1001/archneurol.2011.154.
64. Espiritu AI, Pasco PMD. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*; 33:22–32, 2019. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.011.
65. Huang Q, Wang J, Zhou Y, Yang H, Wang Z, Yan Z et al. Low-Dose Mycophenolate Mofetil for Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Prospective Multicenter Study in South China. *Front Immunol*; 9:2066, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02066.
66. Roche. Fachinformation CellCept® 500 mg Filmtabletten.: Stand: Februar 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000094> [aufgerufen am: 30.06.2021].
67. Coscia LA, Armenti DP, King RW, Sifontis NM, Constantinescu S, Moritz MJ. Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet*; 4(2):42–55, 2015. doi: 10.1055/s-0035-1556743.
68. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis*; 29(4):319–29, 2016. doi: 10.1097/QCO.0000000000000279.
69. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol*; 66(9):1128–33, 2009.
70. Kim S-H, Hyun J-W, Joung A, Park EY, Joo J, Kim HJ. Predictors of response to first-line immunosuppressive therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*; 23(14):1902–8, 2017. doi: 10.1177/1352458516687403Multiple.
71. Lindsey JW, Meulmester KM, Brod SA, Nelson F, Wolinsky JS. Variable results after rituximab in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*; 317(1-2):103–5, 2012. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.017.
72. Kim S-H, Jeong IH, Hyun J-W, Joung A, Jo H-J, Hwang S-H et al. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. *JAMA Neurol*; 72(9):989–95, 2015. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.1276.

73. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*; 381(7):614–25, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1900866.
74. Stellmann J-P, Krumbholz M, Friede T, Gahlen A, Borisow N, Fischer K et al. Immunotherapies in neuromyelitis optica spectrum disorder: efficacy and predictors of response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 88(8):639–47, 2017. doi: 10.1136/jnnp-2017-315603.
75. Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, Collongues N, McKeon A, Levy M et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*; 87(9 Suppl 2):S59-66, 2016.
76. Nosadini M, Alper G, Riney CJ, Benson LA, Mohammad SS, Ramanathan S et al. Rituximab monitoring and redosing in pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*; 3(1), 2016. doi: 10.1212/NXI.0000000000000188.
77. Sepúlveda M, Aldea M, Escudero D, Llufríu S, Arrambide G, Otero-Romero S et al. Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimates. *Mult Scler*:1352458517735191, 2017.
78. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology*; 91(24):e2265-e2275, 2018. doi: 10.1212/WNL.0000000000006645.
79. Hamid SHM, Elson L, Mutch K, Solomon T, Jacob A. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Multiple Sclerosis*; 23(2):228–33, 2017. doi: 10.1177/1352458516663853Multiple.
80. Dale GH, Svendsen KB, Gjelstrup MC, Christensen T, Houen G, Nielsen E et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder in the Central Denmark Region. *Acta Neurol Scand*; 137(6):582–8, 2018. doi: 10.1111/ane.12903.
81. Roche. Technisches Dokument: Beschreibung des epidemiologischen Modells Satralizumab; 2021.
82. DESTATIS. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2019, veröffentlicht am 18. Februar 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301197015.html> [aufgerufen am: 21.04.2021].
83. Kümpfel T, Trebst C, Aktas O, Häußler V, Duchow A, Stellmann J-P et al. Evaluation of the "NEMOS" registry (Neuromyelitis Optica Study Group) concerning the prevalence and health care-reality of patients with NMOSD (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders): A secondary data analysis of the data documented in the Nemos registry between 01.01.2017 and 31.05.2020.
84. Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 89(6):555–6, 2018. doi: 10.1136/jnnp-2017-317566.

85. Marrie RA, Gryba C. The Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Int J MS Care*; 15(3):113–8, 2013. doi: 10.7224/1537-2073.2012-048.
86. 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.
87. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*; 96(2):59–77, 2021. doi: 10.1212/WNL.00000000000011153.
88. Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology*; 93(2):e181-e189, 2019. doi: 10.1212/WNL.00000000000007746.
89. Aboul-Enein F, Seifert-Held T, Mader S, Kuenz B, Lutterotti A, Rauschka H et al. Neuromyelitis optica in Austria in 2011: to bridge the gap between neuroepidemiological research and practice in a study population of 8.4 million people. *PLoS ONE*; 8(11):e79649, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0079649.
90. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*; 76(18):1589–95, 2011.
91. van Pelt DE, Wong YYM, Ketelslegers IA, Siepmann D, Hamann D, Hintzen RQ. Incidence of AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders in the Netherlands: About one in a million. *Mult Scler J Exp Transl Clin*; 2:1–4, 2016.
92. Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, Elson L, Mutch K, Wilson M et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol*; 260(8):2134–7, 2013. doi: 10.1007/s00415-013-6926-y.
93. Papp V, Iljicsov A, Rajda C, Magyari M, Koch-Henriksen N, Petersen T et al. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol*; (27):308–17, 2020. doi: 10.1111/ene.14079.
94. O'Connell K, Hamilton-Shield A, Woodhall M, Messina S, Mariano R, Waters P et al. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody-positive NMOSD and MOG antibody-positive disease in Oxfordshire, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 91(10):1126–8, 2020. doi: 10.1136/jnnp-2020-323158.
95. Orphanet. Neuromyelitis optica: ORPHA:71211. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=71211 [aufgerufen am: 21.04.2021].
96. Cossburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol*; 19(4):655–9, 2012. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03529.x.
97. BAS. Jahresausgleichsbescheid 2019 – Risikogruppenanteile, erstellt am 16.11.2020. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellung-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html> [aufgerufen am: 21.04.2021].

98. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln.: Stand: März 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf [aufgerufen am: 21.04.2021].
99. DESTATIS. Vorausberechneter Bevölkerungsstand in Deutschland (31.12.2021 bis 31.12.2026), 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 6 (G1L2W2, niedrige Geburtenhäufigkeit, moderater Anstieg der Lebenserwartung und mittlerer Wanderungssaldo). URL: <https://www-genesis.destatis.de/> [aufgerufen am: 21.04.2021].
100. DESTATIS. Bevölkerung in Deutschland am 31.12.2019. URL: <https://www-genesis.destatis.de/> [aufgerufen am: 21.04.2021].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus von Satralizumab und Kombinationspartner

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung [Tage]
Satralizumab (Enspryng®) (1)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	Kontinuierlich, als Monotherapie oder in Kombination mit IST Initialdosis: 120 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen (erste Dosis in Woche 0, zweite Dosis in Woche 2 und dritte Dosis in Woche 4). Erhaltungsdosis: 120 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen.	1. Jahr: 15 Folgejahr: 13	1
Mögliche Kombinationspartner (jeweils)*				
+ Azathioprin		Kontinuierlich Bis zu 3 mg/kg/KG täglich, oral	365	1
+ Mycophenolat-Mofetil		Kontinuierlich Bis zu 3.000 mg täglich, oral	365	1
+ Orale Glukokortikoide **		Kontinuierlich Bis zu 15 mg täglich, oral	365	1
*Darstellung der jeweils maximalen Dosierung der IST, unter Berücksichtigung der Empfehlungen des NMOSD Qualitätshandbuchs (2) **Zusätzlich können orale Glukokortikoide bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Azathioprin oder mit Mycophenolat-Mofetil kombiniert werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Satralizumab wurden der Fachinformation entnommen (1). Die Angaben zu den Behandlungsregimen mit IST als Kombinationstherapie orientieren sich an den untersuchten Regimen in den Zulassungsstudien zu Satralizumab, Richtwerten aus der aktuellen DGN-Leitlinie und dem Qualitätshandbuch des KKNMS sowie ärztlicher Empfehlung (1–4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Satralizumab und Kombinationspartner

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Satralizumab (Enspryng®) (1)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	Kontinuierlich, als Monotherapie oder in Kombination mit IST 120 mg an Wochen 0, 2 und 4, gefolgt von 120 mg ab Woche 8 alle 4 Wochen	1. Jahr: 15 Folgejahr: 13
Mögliche Kombinationspartner (jeweils)*			
+ Azathioprin		Kontinuierlich Bis zu 3 mg/kg/KG täglich, oral	365
+ Mycophenolat-Mofetil		Kontinuierlich Bis zu 3.000 mg täglich, oral	365
+ Orale Glukokortikoide**		Kontinuierlich Bis zu 15 mg täglich, oral	365
*Darstellung der jeweils maximalen Dosierung der IST, unter Berücksichtigung der Empfehlungen des NMOSD Qualitätshandbuches (2)			
**Zusätzlich können orale Glukokortikoide bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit Azathioprin oder mit Mycophenolat-Mofetil kombiniert werden.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient für Satralizumab und Kombinationspartner

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Satralizumab (1)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	1. Jahr: 15 Folgejahr: 13	120 mg	1. Jahr: 1.800 mg Folgejahr: 1.560 mg
Mögliche Kombinationspartner (jeweils)*				
+ Azathioprin*		365	200 mg	73.000 mg
+ Mycophenolat-Mofetil		365	3.000 mg	1.095 g
+ Orale Kortikosteroide		365	15 mg	5.475 mg
*Zur Ermittlung der Dosis von Azathioprin wurde ein durchschnittliches Gewicht von 68,7 kg herangezogen (durchschnittliches Körpergewicht einer Frau gemäß Mikrozensus 2017) (5)				

Begründen Sie die Angaben in unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Satralizumab

Die empfohlene Initialdosis für die ersten drei Anwendungen beträgt 120 mg als subkutane 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 subkutane Injektion alle vier Wochen (1). Satralizumab ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen. Demnach beträgt der Verbrauch im ersten Jahr 1.800 mg (15 Behandlungen je 120 mg). Der Verbrauch in jedem Folgejahr beträgt 1.560 mg (13 Behandlungen je 120 mg).

Kombinationspartner

Satralizumab kann in Kombination mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder oralen Glukokortikoiden angewendet werden.

Alle Kombinationspartner werden außerhalb der Zulassung angewendet – die Angaben zur Dosierung beruhen auf den untersuchten Regimen in den Zulassungsstudien zu Satralizumab, Richtwerten aus der aktuellen DGN-Leitlinie und dem Qualitätshandbuch des KKNMS sowie ärztlicher Empfehlung (1–4).

Azathioprin wird gewichtsabhängig mit bis zu 3mg/kg/KG täglich dosiert. Zur Ermittlung des Jahresverbrauchs wird das durchschnittliche Körpergewicht der Zielpopulation von Satralizumab gemäß Mikrozensus 2017 als Grundlage verwendet. Da von NMOSD größtenteils

Frauen betroffen sind, wird für die Berechnungen ein Gewicht von 68,7 kg herangezogen, was dem durchschnittlichen Körpergewicht einer Frau gemäß Mikrozensus entspricht (4–7). Daraus leitet sich ein Tagesverbrauch von 206 mg ab. Für die weitere Berechnung wird eine Dosierung von 200 mg herangezogen. Aufgrund des geringen Anteils von Männern und Jugendlichen, die an NMOSD erkranken, werden diese Patientengruppen in der Kostenberechnung nicht berücksichtigt (4, 6, 7).

Mycophenolat-Mofetil wird in einer Dosierung von bis zu 3.000 mg täglich angewendet, **orale Glukokortikoide** im Regelfall in einer Dosierung von 15 mg täglich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten von Satralizumab und Kombinationspartnern

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Satralizumab (Enspryng®) (1)	9.985,55 € (Enspryng® 120 mg, 1 Fertigspritze)	9.416,78 € (1,77 ¹ € 567,00 ² €)
Mögliche Kombinationspartner (jeweils)		
+ Azathioprin	57,74 €* (Azathioprin 100 mg, 100 Filmtabletten)	55,97 € (1,77 ¹ €)
+ Mycophenolat-Mofetil	285,14 €* (Mycophenolat-Mofetil 500 mg, 150 Tabletten)	283,37 € (1,77 ¹ €)
+ Orale Glukokortikoide	15,16 €* (Orale Glukokortikoide 5 mg, 100 Tabletten)	13,39 € (1,77 ¹ €)
*Festbetrag 1: Pflichtrabatt der Apotheke, Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V 2: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers, Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) maßgeblich (8). Die Höhe des Rabatts durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel (§ 130 SGB V) beträgt 1,77 €(8). Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden, sofern vorhanden und relevant, die entsprechenden Festbeträge berücksichtigt, bzw. jeweils die wirtschaftlichste Packung herangezogen. Als Grundlage wurde die Lauer-Taxe (Stand: 15.06.2021) verwendet (9).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (Satralizumab und Kombinationspartner)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Satralizumab	Nicht zutreffend			
Mögliche Kombinationspartner (jeweils)				
+ Azathioprin	Nicht zutreffend			
+ Mycophenolat-Mofetil	Nicht zutreffend			
+ Orale Glukokortikoide	Nicht zutreffend			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Satralizumab wird subkutan alle 28 Tage angewendet. Die Aufsicht eines qualifizierten Arztes oder eines qualifizierten medizinischen Fachpersonals ist bei der ersten Anwendung obligatorisch. Ein erwachsener Patient/Betreuer kann alle weiteren Dosen von Satralizumab zu Hause injizieren, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen erachtet und der erwachsene Patient/Betreuer die Injektionstechnik beherrscht (1). Daher entstehen keine zusätzlichen Kosten durch die Anwendung von Satralizumab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und

Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für Satralizumab und die ZVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (Satralizumab, ZVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Satralizumab (Enspring®) (1)	Nicht zutreffend		

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für Satralizumab und Kombinationspartner (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Satralizumab (Enspryng®) (1)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	1 Jahr: 141.251,70 € Folgejahr: 122.418,14 €	-	-	1. Jahr: 141.251,70 € Folgejahr: 122.418,14 €
Mögliche Kombinationspartner (jeweils)*					
+ Azathioprin*		408,58 €	-	-	408,58 €
+ Mycophenolat-Mofetil		4.137,20 €	-	-	4.137,20 €
+ Orale Glukokortikoide		146,62 €	-	-	146,62 €
*Zur Ermittlung der Dosis von Azathioprin wurde ein durchschnittliches Gewicht von 68,7 kg herangezogen (durchschnittliches Körpergewicht einer Frau gemäß Mikrozensus 2017) (5)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Satralizumab wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die AQP4-AK-positiv sind (1). Die Zahl der GKV-Patienten, die für die Behandlung mit Satralizumab in Frage kommen, wird in Abschnitt 3.2.5 auf 848 geschätzt.

Kontraindikationen

Für Satralizumab wurde in klinischen Studien eine gute Verträglichkeit gezeigt. Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der

sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Satralizumab keine weiteren Gegenanzeigen vor (1). Insgesamt kann nicht von einer signifikanten Verminderung der Versorgungsanteile aufgrund von Kontraindikationen ausgegangen werden.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Satralizumab nicht untersucht. Es ist davon auszugehen, dass Satralizumab aufgrund der einfachen subkutanen Anwendung von Patienten präferiert wird.

Therapieabbrüche

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zwischen dem Satralizumab-Arm und dem Vergleichsarm (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3). Aus diesem Grund wird nicht von einer signifikanten Verminderung der Versorgungsanteile durch Therapieabbrüche ausgegangen.

Ambulante versus stationäre Behandlungsanteile

Aufgrund der kontinuierlichen Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der subkutanen Darreichungsform erfolgt die Therapie in aller Regel ambulant. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und stationären Versorgung unterschieden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation und damit auch eine Änderung der in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen GKV-Gesamttherapiekosten nicht exakt vornehmen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu Dosierungen wurden der aktuellen Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittel Satralizumab entnommen, sowie bei den Kombinationspartnern in Off-Label-Anwendung aus dem aktuellen Qualitätshandbuch des KKNMS sowie ärztlicher Empfehlung (2, 3).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Zur Berechnung der körperegewichtsabhängigen Dosierung von Azathioprin als Kombinationspartner wurde das durchschnittlichen Körpergewicht einer Frau gemäß Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2017 herangezogen (5). Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 15.06.2021) berechnet (9). Alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß § 130 und § 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) wurden angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen (8). Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe mit Stand 15.06.2021 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €) (9).

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Nicht zutreffend

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Enspryng®: Stand: Juni 2021.
2. KKNMS. Qualitätshandbuch MS / NMOSD: Empfehlungen zur Therapie der Multiplen Sklerose / Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen für Ärzte. URL: https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/wp-content/uploads/2021/01/KKNMS_Qualitaetshandbuch_04.01.2021.pdf [aufgerufen am: 21.06.2021].
3. Kleiter I, Gold R. Present and Future Therapies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurotherapeutics*; 13(1):70–83, 2016. doi: 10.1007/s13311-015-0400-8.
4. 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: 11.05.2021].
5. GBE-Bund. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung: Jahr 2017, Geschlecht weiblich. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gastd&p_aid=68307724&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=77484287&p_version=2&D.000=3739&D.003=43 [aufgerufen am: 26.04.2021].
6. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*; 21(7):845–53, 2015. doi: 10.1177/1352458515572406Multiple.
7. Kümpfel T, Trebst C, Aktas O, Häußler V, Duchow A, Stellmann J-P et al. Evaluation of the "NEMOS" registry (Neuromyelitis Optica Study Group) concerning the prevalence and health care-reality of patients with NMOSD (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders): A secondary data analysis of the data documented in the Nemos registry between 01.01.2017 and 31.05.2020.
8. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist: zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 | 1202; 2019.
9. WEBAPO® InfoSystem. Lauer Taxe®Online 4.0: Arzneimittelpreise (Stand: 15.06.2021): Prednisolon, Azathioprin, Cellcept. URL: https://www.cgm.com/deu_de/produkte/apotheke/lauer-taxe.html [aufgerufen am: 21.06.2021].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus der Fachinformation zu Satralizumab (Enspryng®) entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2–4.7, 4.9, 6.2–6.4 und 6.6 berücksichtigt (1).

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.

Dosierung

Enspryng® kann als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Glukokortikoiden, Azathioprin oder MMF angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Dosierung bei jugendlichen Patienten ≥ 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und bei erwachsenen Patienten ist identisch.

Initialdosis

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).

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 120 mg als s. c. Injektion alle vier Wochen.

Dauer der Behandlung

Enspryng® ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen.

Verspätete oder versäumte Injektionen

Wenn eine Injektion versäumt wurde und der Grund dafür kein Anstieg der Leberenzyme war, ist diese, wie in Tabelle 3-16 beschrieben, nachzuholen.

Tabelle 3-16: Empfohlene Dosierung bei verspäteten oder versäumten Dosen

Letzte angewendete Dosis	Empfohlene Dosierung bei verspäteten oder versäumten Dosen
Versäumte Initialdosis oder weniger als 8 Wochen während des Erhaltungszeitraums	Die empfohlene Dosis ist sobald wie möglich anzuwenden, ohne bis zur nächsten planmäßigen Dosis zu warten. <u>Initialzeitraum</u> Wenn die zweite Initialdosis versäumt oder verspätet angewendet wurde, ist diese Dosis sobald wie möglich und die dritte und letzte Initialdosis 2 Wochen danach anzuwenden. Wenn die dritte Initialdosis versäumt oder verspätet angewendet wurde, ist diese Dosis sobald wie möglich und die erste Erhaltungsdosis 4 Wochen danach anzuwenden. <u>Erhaltungszeitraum</u> Nachdem die verspätete oder versäumte Dosis appliziert wurde, ist das Dosierungsschema wieder auf alle 4 Wochen zurücksetzen.
8 Wochen bis weniger als 12 Wochen	Die empfohlene Dosis ist nach 0*, 2 Wochen und danach alle 4 Wochen anzuwenden.
12 Wochen oder länger	Die empfohlene Dosis ist nach 0*, 2, 4 Wochen und danach alle 4 Wochen anzuwenden.
*„0 Wochen“ bezieht sich auf den Zeitpunkt der ersten Anwendung nach der versäumten Dosis	

Anleitung zur Dosisanpassung bei abweichenden Leberenzymwerten

Wenn die Alaninaminotransferase (ALT) oder die Aspartattransaminase (AST) um mehr als das Fünffache der oberen Normgrenze ($> 5 \times$ upper limit of normal, ULN) erhöht und mit einem Anstieg des Bilirubins assoziiert ist, muss die Behandlung abgesetzt werden und ein erneuter Behandlungsbeginn wird nicht empfohlen. Wenn die ALT- oder AST-Erhöhung um $> 5 \times$ ULN nicht mit einem Anstieg des Bilirubins assoziiert ist, ist die Behandlung zu unterbrechen. Die Behandlung kann, auf Basis einer Nutzen-Risiko-Beurteilung für den Patienten, in einer Dosierung von 120 mg als s. c. Injektion alle vier Wochen wieder aufgenommen werden, sobald die ALT- und AST-Werte wieder im Normbereich liegen. Wenn entschieden wurde, die Behandlung wieder aufzunehmen, sind die Leberparameter engmaschig zu überwachen. Falls in der Folge ein Anstieg der ALT/AST und/oder des Bilirubins beobachtet wird, muss die Behandlung abgesetzt werden und ein erneuter Behandlungsbeginn wird nicht empfohlen (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Empfohlene Dosierung bei verspäteten oder versäumten Dosen

Letzte angewendete Dosis	Empfohlene Dosis bei erneutem Behandlungsbeginn
Weniger als 12 Wochen	Erneuter Behandlungsbeginn mit der empfohlenen Dosis, die alle 4 Wochen gegeben wird.
12 Wochen oder länger	Erneuter Behandlungsbeginn mit der empfohlenen Dosis, die nach 0*, 2, 4 und danach alle 4 Wochen gegeben wird.
*„0 Wochen“ bezieht sich auf den Zeitpunkt der ersten Anwendung nach der Wiederaufnahme der Behandlung.	

Anleitung zur Dosisanpassung bei Neutropenie

Wenn die Neutrophilenzahl unter $1,0 \times 10^9/l$ liegt und dies durch wiederholtes Testen bestätigt wurde, muss die Behandlung ausgesetzt werden, bis die Neutrophilenzahl $> 1,0 \times 10^9/l$ ist.

Empfehlung zur Dosisanpassung bei verringerter Thrombozytenzahl

Wenn die Thrombozytenzahl unter $75 \times 10^9/l$ liegt und dies durch wiederholtes Testen bestätigt wurde, muss die Behandlung ausgesetzt werden, bis die Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$ ist.

Besondere Patientengruppen*Kinder und Jugendliche*

Die Dosierung für jugendliche Patienten ≥ 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und erwachsene Patienten ist identisch (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Satralizumab bei Kindern mit einem Körpergewicht < 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Satralizumab wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht eigens untersucht. Für Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Satralizumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Erhöhte Leberenzymwerte wurden während der Behandlung mit Satralizumab beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Für Dosisanpassungen siehe oben, Abschnitt „Anleitung zur Dosisanpassung bei abweichenden Leberenzymwerten“.

Art der Anwendung

Satralizumab 120 mg wird mit einer Einzeldosis-Fertigspritze s. c. injiziert. Der gesamte Inhalt (1 ml) der Fertigspritze ist zu verabreichen.

Empfohlene Injektionsstellen sind Bauchdecke und Oberschenkel. Die Injektionsstelle ist zu wechseln und es darf niemals in Muttermale, Narben, Hämatome oder Bereiche mit empfindlicher, geröteter, verhärteter oder verletzter Haut injiziert werden.

Umfassende Informationen zur Anwendung von Satralizumab werden am Ende der Packungsbeilage gegeben.

Anwendung durch den Patienten und/oder Betreuer

Die erste Injektion muss unter Aufsicht eines Arztes oder qualifiziertem medizinischem Fachpersonal erfolgen.

Nach angemessener Schulung zur Injektionsvorbereitung und -anwendung, kann ein erwachsener Patient/Betreuer alle weiteren Dosen zu Hause injizieren, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen erachtet und der erwachsene Patient/Betreuer die Injektionstechnik beherrscht.

Die Patienten/Betreuer müssen sofort medizinische Hilfe holen, wenn der Patient Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion zeigt, und mit dem behandelnden Arzt abklären, ob die Behandlung fortgesetzt werden darf oder nicht.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Bei Patienten mit aktiver Infektion ist die Anwendung von Satralizumab auszusetzen, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Patienten, die eine Behandlung mit Satralizumab erhalten, wird empfohlen, sorgfältig auf Anzeichen von Infektionen zu achten, um diese rechtzeitig erkennen und diagnostizieren zu können. Wenn der Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion entwickelt, ist die Behandlung aufzuschieben und eine angemessene Therapie mit weiterer Überwachung einzuleiten. Die Patienten sind anzuweisen, bei Anzeichen und Symptomen von Infektionen frühzeitig einen Arzt aufzusuchen, um eine rechtzeitige Diagnose von Infektionen zu ermöglichen. Den Patienten ist ein Patientenpass auszuhändigen.

Impfungen

Lebendimpfstoffe und abgeschwächte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zusammen mit Satralizumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit hier nicht erwiesen ist. Das Intervall zwischen einer Lebendimpfung und der Einleitung der Behandlung mit Satralizumab sollte den aktuellen Impfempfehlungen für immunmodulierende oder immunsuppressive Substanzen entsprechen. Es liegen keine Daten zur Wirkung von Impfungen bei Patienten unter Satralizumab vor. Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Einleitung der Behandlung mit Satralizumab sämtliche Impfungen nach den geltenden Immunisierungsrichtlinien durchzuführen bzw. aufzufrischen.

Leberenzyme

Unter Behandlung mit Satralizumab wurden leichte bis mäßige Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet, wobei die meisten Werte unter $5 \times \text{ULN}$ lagen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die ALT- und AST-Werte sind in den ersten drei Behandlungsmonaten alle vier Wochen, anschließend alle drei Monate für die Dauer eines

Jahres und danach entsprechend klinischer Indikation zu überwachen. Bei Patienten mit ALT oder AST $> 5 \times$ ULN ist Satralizumab abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Neutrophilenzahl

Unter der Behandlung mit Satralizumab wurden erniedrigte Neutrophilenzahlen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Neutrophilenzahlen sind über einen Zeitraum von 4 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach entsprechend klinischer Indikation zu überwachen. Für empfohlene Dosisunterbrechungen siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

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 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4) durch Zytokine wie IL-6 supprimiert wird. Deshalb ist bei Beginn oder Absetzen der Behandlung mit Satralizumab bei Patienten Vorsicht geboten, wenn Patienten auch CYP450 3A4-, -1A2-, -2C9- oder -2C19- Substrate erhalten, insbesondere Substrate mit engem therapeutischem Fenster (wie Warfarin, Carbamazepin, Phenytoin und Theophyllin). Dosisanpassungen sind bei Bedarf vorzunehmen. Aufgrund der verlängerten terminalen Halbwertszeit von Satralizumab kann die Wirkung von Satralizumab mehrere Wochen nach Behandlungsende anhalten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Satralizumab bei Schwangeren vor. Aus Studien an Affen ergaben sich keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Als Vorsichtsmaßnahme wird empfohlen, Enspryng® während der Schwangerschaft nicht anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Satralizumab in die Muttermilch übergeht. 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.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Satralizumab auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enspryng® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient engmaschig zu überwachen und symptomatisch zu behandeln; bei Bedarf sind unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

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.

Wenn ungeöffnet im Umkarton aufbewahrt, kann die Spritze einmalig für eine Zeitspanne von bis zu 8 Tagen außerhalb des Kühlschranks bei unter 30 °C gelagert werden. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf das Produkt nicht in den Kühlschrank zurückgelegt werden und muss entweder verwendet oder entsorgt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Den versiegelten Umkarton nach der Entnahme aus dem Kühlschrank öffnen und die Fertigspritze vorsichtig am Spritzenkörper aus der Verpackung heben. Es ist wichtig, vor Beginn des Injektionsvorgangs 30 Minuten zu warten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur annehmen kann.

Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trübe oder verfärbt ist, sichtbare Partikel enthält oder Teile der Fertigspritze Beschädigungen aufweisen.

Die Injektion muss direkt nach dem Abnehmen der Schutzkappe und spätestens nach 5 Minuten durchgeführt werden, damit das Arzneimittel nicht eintrocknet und die Nadel verstopft. Wenn die Fertigspritze nicht innerhalb von 5 Minuten nach Entfernen der Schutzkappe verwendet werden kann, ist sie in einem durchstichsicheren Behälter zu entsorgen und eine neue Fertigspritze zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Fachinformation im Abschnitt 4.2 ist dazu beschrieben:

Die Behandlung darf nur unter Aufsicht eines in der Behandlung von Neuromyelitis optica (NMO) oder NMOSD erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang II D (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) des Kommissionsentscheids zur Zulassung von Satralizumab (Enspryng®) übernommen (2, 3).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Enspryng[®] in jedem Mitgliedstaat muss der Zulassungsinhaber den Inhalt und das Format des Patientenpasses, die Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte der Karte mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Patientenpass soll die Kommunikation rund um das Risiko von Infektionen/schweren Infektionen intensivieren. 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.

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Enspryng[®] vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Enspryng[®] verschreiben, abgeben, anwenden oder verwenden, Zugang zu dem Patientenpass haben bzw. mit diesem versorgt werden.

Der Patientenpass enthält:

- die Information, dass die Behandlung mit Enspryng[®] das Risiko von Infektionen erhöhen kann
- einen Warnhinweis, bei Anzeichen oder Symptomen von Infektionen frühzeitig einen Arzt aufzusuchen
- einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das den Patienten zu jeder Zeit behandelt, auch in Notfällen, dass der Patient Enspryng[®] verwendet
- Kontaktdaten des Verschreibers von Enspryng[®]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz: Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken (4)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Schwerwiegende Infektion	<p>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</p> <p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung; Anleitung zur Dosisanpassung bei Neutropenie Fachinformation Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Infektionen; Neutrophilenzahl Packungsbeilage Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von Enspryng® beachten?; Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen; Infektionen <p>Routinemäßige Risikominierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4 verfügen über Empfehlungen zur Überwachung und Dosismodifikation/Behandlung bei Neutropenie Gebrauchsinformation Abschnitt 2 verfügt über Anleitungen zur Erkennung von Anzeichen und Symptomen von Infektionen, Laboruntersuchungen und Behandlungsunterbrechung/-verzögerung <p>Weitere Risikominierungsmaßnahmen neben der Produktinformation</p> <p>Rechtsstatus: Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen: Patientenpass</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie WN42349</p>
Schwerwiegende Überempfindlichkeit	<p>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung; Anwendung durch den Patienten und/oder Betreuer • Fachinformation Abschnitt 4.3 – Gegenanzeige • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 • Was sollten Sie vor der Anwendung von Enspryng® beachten?; Enspryng® darf nicht angewendet werden; Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich? <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 verfügt über Behandlungsanleitungen (Initialgabe von Satralizumab unter Aufsicht eines Angehörigen des Gesundheitsberufes und Anleitungen im Falle von Symptomen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion) • Fachinformation Abschnitt 4.3 beinhaltet Gegenanzeigen zu Satralizumab bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 verfügt über Anleitungen zur Erkennung von Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion und die Notwendigkeit eine Notfallstation eines Krankenhauses aufzusuchen, falls ein solcher Fall eintreten sollte. Außerdem enthält es Informationen über den Behandlungsabbruch/ die Behandlungseinstellungen <p>Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation</p>	<p>Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Evaluierung und Präsentation von im Postmarketing Umfeld gesammelten kumulativen Daten in PSURs/PBRERs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Rechtsstatus: Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	
<p>Hepatotoxizität</p>	<p>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</p> <p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung; Anleitung zur Dosisanpassung bei abweichenden Leberenzymwerten, Besondere Patientengruppen; Patienten mit Leberfunktionsstörungen • Fachinformation Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Leberenzyme • Fachinformation Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von Enspryng® beachten?; Enspryng® darf nicht angewendet werden; Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen; Leberenzyme • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich? <p>Routinemäßige Risikominierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4 verfügen über Empfehlungen zur Überwachung und Dosismodifikation/Behandlung bei abweichenden Leberenzymwerten • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 verfügt über Anleitungen zur Erkennung von relevanten Anzeichen und Symptomen, welche sofortige medizinische Hilfe erfordern <p>Weitere Risikominierungsmaßnahmen neben der Produktinformation:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:</p> <p>Evaluierung und Präsentation von im Postmarketing Umfeld gesammelten kumulativen Daten in PSURs/PBRERs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie WN42349</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Rechtsstatus: Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	
<p>Gravierende kardiovaskuläre Ereignisse</p>	<p>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</p> <p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen • Gebrauchsinformation Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich? <p>Routinemäßige Risikominierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren Keine</p> <p>Weitere Risikominierungsmaßnahmen neben der Produktinformation:</p> <p>Rechtsstatus: Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Evaluierung und Präsentation von im Postmarketing Umfeld gesammelten kumulativen Daten in PSURs/PBRERs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine</p>
<p>Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen</p>	<p>Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:</p> <p>Routinemäßige Risikokommunikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit; Schwangerschaft und Stillzeit • Fachinformation 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit; Reproduktionstoxizität • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der Anwendung von Enspryng® beachten?; Schwangerschaft und Stillzeit 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: Evaluierung und Präsentation von im Postmarketing Umfeld gesammelten kumulativen Daten in PSURs/PBRERs</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Studie WN42856</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten mit Empfehlungen für spezifische klinische Maßnahmen, um dieses Risiko zu adressieren: Keine</p> <p>Weitere Risikominimierungsmaßnahmen neben der Produktinformation: Rechtsstatus: Das Arzneimittel unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibungspflicht.</p> <p>Zusätzliche Risikominimierungsmaßnahmen: Keine</p>	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Informationen zugrunde: Aktuelle Fachinformation (1), (deutsche) Produktinformation (2), EPAR (3) und Risk-Management-Plan (EU-RMP) (4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche. Fachinformation Enspryng®: Stand: Juni 2021.
2. Roche. European Public Assessment Report (EPAR): Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels), Enspryng®/Satralizumab; 2021.
3. EMA. European Public Assessment Report (EPAR): Enspryng®, Satralizumab; 2021.
4. Roche. EU Risk Management Plan for Enspryng®/Satralizumab: Version 2.0; 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	Entfällt	-	-

Gemäß aktuell gültiger Fachinformation sind für die Anwendung des Arzneimittels keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen erforderlich, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes notwendig machen (1).

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juni 2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Nicht zutreffend

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche. Fachinformation Enspryng®: Stand: Juni 2021.