

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Satralizumab (Enspryng[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik	14
4.2.1 Fragestellung	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	16
4.2.3 Informationsbeschaffung	16
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	16
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	16
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	17
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	18
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	19
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	19
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	21
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	21
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	22
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	22
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	23
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	54
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	56
4.3.1.3.1.1	Krankheitsschübe – RCT.....	59
4.3.1.3.1.2	Fortschreiten der Behinderung – RCT.....	68
4.3.1.3.1.3	Sehschärfe – RCT.....	74
4.3.1.3.1.4	Fatigue – RCT.....	78
4.3.1.3.1.5	Schmerz – RCT.....	82
4.3.1.3.1.6	Gesundheitszustand – RCT.....	86
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	90
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit – RCT.....	95
4.3.1.3.1.9	Mortalität – RCT.....	102
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	103
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	105
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	106
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	106
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	106
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	106
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	107
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	107
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	109
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	109
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	116
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	116
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	117
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	123
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	123
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	123
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	123
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	123
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	124
4.6	Referenzliste.....	126
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		131
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		133
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		134
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		135
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		136
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		160
Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen, SAKuraStar (BN40900) und SAKuraSky (BN40898).....		203

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Satralizumab.....	38
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Satralizumab	39
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Satralizumab.....	41
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit Satralizumab.....	42
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit Satralizumab.....	43
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Satralizumab	44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Satralizumab	46
Tabelle 4-8: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen – RCT SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab.....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen – RCT SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	48
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Satralizumab	55
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkt-Kategorien in den eingeschlossenen RCT mit Satralizumab.....	56
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsschübe“	59
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ in RCT mit Satralizumab	61
Tabelle 4-14: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab.....	62
Tabelle 4-15: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	63
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)“ aus SAKuraStar (BN4900) mit Satralizumab	64
Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	65
Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	66
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab.....	66
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Fortschreiten der Behinderung“	68
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fortschreiten der Behinderung“ in RCT mit Satralizumab	69
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Fortschreiten der Behinderung: Zeit bis zur EDSS-Progression“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab.....	70

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Fortschreiten der Behinderung: Veränderung vom Ausgangswert im T25W“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	71
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Fortschreiten der Behinderung: Zeit bis zur EDSS-Progression“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	72
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Sehschärfe“	74
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sehschärfe“ in RCT mit Satralizumab	75
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Sehschärfe: Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	76
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Sehschärfe: Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	77
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue“	78
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit Satralizumab	79
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Fatigue: Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	80
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Fatigue: Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	80
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz“	82
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit Satralizumab	83
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Schmerz: Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	84
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Schmerz: Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	84
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand“	86
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ in RCT mit Satralizumab	87
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Gesundheitszustand: Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	88
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Gesundheitszustand: Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	88
Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ...	90
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit Satralizumab	91
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung vom Ausgangswert im SF-36“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	92
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung vom Ausgangswert im SF-36“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	93
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Verträglichkeit“	95

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit Satralizumab.....	97
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	98
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	100
Tabelle 4-49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	104
Tabelle 4-50 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	104
Tabelle 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT.....	105
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	107
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	107
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	108
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	108
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	109
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	111
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	111
Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	112
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	112
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	114
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-63: Ausmaß des Zusatznutzens Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie	119
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	123
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SAKuraStar (BN40900)	136
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SAKuraSky (BN40898).....	148
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SAKuraStar (BN40900).....	161
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SAKuraSky (BN40898)	183

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 4-2: Studiendesign SAKuraStar (BN40900).....	51
Abbildung 4-3: Studiendesign SAKuraSky (BN40898).....	54
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab.....	63
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab.....	65
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Fortschreiten der Behinderung: Zeit bis zur EDSS-Progression aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab	71
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Fortschreiten der Behinderung: Zeit bis zur EDSS-Progression aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab	73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Antikörper gegen das Arzneimittel (Anti-drug antibody)
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Adverse events of special interest)
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of covariance)
AQP4	Aquaporin-4
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BOCF	Imputation des Ausgangswerts (Baseline observation carried forward)
CD	Cluster of Differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical study report)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
EU	Europäische Union
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Functional System Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
hsCRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
IST	Immunsupprimierende Therapie
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LCSLC	Low-Contrast Sloan Letter Chart
LETM	Longitudinale extensive transverse Myelitis (Longitudinally extensive transverse myelitis)
logMAR	Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels (Logarithm of the minimum angle of resolution)
LS-Mean	Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least squares mean)
Ltd.	Limited
MCS	Mentale Summenskala des SF-36 (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed effect model repeat measurement)
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
n.i.	Nicht interpretierbar
NMO	Neuromyelitis optica
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
OLE	Open-Label-Phase (Open label extension)
OR	Odds Ratio
PCS	Körperliche Summenskala des SF-36 (Physical component summary)
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Abkürzung	Bedeutung
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported outcomes)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q1	Erstes Quartil
QOSI	Quantification of optic nerve and spinal cord impairment
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SE	Standardfehler (Standard error)
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25W	Timed 25-Foot Walk Test
TFR	Zeit bis zum Auftreten eines Schubes (Time to first relapse)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZBI	Zarit Burden Interview
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Satralizumab als Monotherapie und in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), die Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-positiv sind, im Vergleich zu beobachtendem Abwarten und alleiniger immunsupprimierender Therapie?

Datenquellen

Diese Fragestellung wird basierend auf den Zulassungsstudien SAKuraStar (BN40900) und SAKuraSky (BN40898) beantwortet.

In der doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie (RCT) SAKuraStar wurde Satralizumab als Monotherapie gegenüber Placebo (beobachtendes Abwarten) untersucht. Die Studie liefert Evidenz für die Patientenpopulation, bei der eine NMOSD-Diagnose nach ein oder zwei Schüben gestellt wurde und die keine dauerhafte immunsupprimierende Therapie erhält.

SAKuraSky ist eine doppelblinde RCT, in der Satralizumab in Kombination mit dauerhafter immunsupprimierender Therapie im Vergleich zu Placebo in Kombination mit dauerhafter immunsupprimierender Therapie untersucht wurde. Als dauerhafte immunsupprimierende Therapie wurden in der Studie Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil (MMF) sowie Therapieregime mit Glukokortikoiden eingesetzt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Satralizumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien SAKuraStar und SAKuraSky.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgenommen (1). Hierfür wurden alle zur Verfügung stehenden Studienregistereinträge, Studienprotokolle, statistischen Analysepläne (SAP), klinischen Studienberichte (CSR, Clinical study report) und relevante Vollpublikationen herangezogen. Die SAKuraStar und SAKuraSky erfüllen die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie beruht auf den Zulassungsstudien SAKuraStar und SAKuraSky für die relevante Population der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten.

Morbidität

Krankheitsschübe

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

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

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

Satralizumab zeigt als Mono- und Kombinationstherapie eine bedeutsame und statistisch signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von Krankheitsschüben. Dies stellt einen erheblichen, klinisch relevanten Zusatznutzen für NMOSD-Patienten dar, da die effektive Schubprävention das Risiko zur Entstehung bleibender funktioneller Defizite vermindert.

Fortschreiten der Behinderung

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

Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie zeigt eine Verzögerung der Behinderungsprogression.

Sehschärfe, Fatigue, Schmerz & Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Trotz Behandlung mit Satralizumab zeigt sich eine gleichbleibende Lebensqualität.

Verträglichkeit

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

Satralizumab hat als Mono- und Kombinationstherapie ein günstiges Verträglichkeitsprofil und erhöht die Belastung durch UE nicht.

Mortalität

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Satralizumab hat als Mono- und Kombinationstherapie

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

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Satralizumab als Monotherapie und in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind, im Vergleich zu beobachtendem Abwarten und alleiniger immunsupprimierender Therapie?

Diese Fragestellung wird basierend auf den Zulassungsstudien SAKuraStar und SAKuraSky beantwortet. Die SAKuraStar ist eine RCT, in der Satralizumab in Monotherapie im Vergleich zu Placebo (beobachtendes Abwarten) untersucht wurde. In der RCT SAKuraSky wurde Satralizumab in Kombination mit dauerhafter immunsupprimierender Therapie mit Placebo in Kombination mit dauerhafter immunsupprimierender Therapie verglichen.

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind.

Intervention

Gemäß Zulassung wird Satralizumab als Monotherapie oder in Kombination mit immunsupprimierender Therapie eingesetzt. Die in der Fachinformation empfohlene Dosis beträgt 120 mg subkutan alle zwei Wochen für die ersten drei Anwendungen, danach alle vier Wochen. Satralizumab ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen (2).

Vergleichstherapie

Satralizumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. 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 (1).

Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Zulassungsstudien SAKuraStar und SAKuraSky.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte herangezogen:

- **Morbidität**
 - Krankheitsschübe
 - Fortschreiten der Behinderung (EDSS, FSS)
 - Sehschärfe (Snellen-Sehtest)
 - Fatigue (FACIT-Fatigue-Score)
 - Schmerz (VAS)
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**
- **Verträglichkeit:** Unerwünschte Ereignisse (UE)
- **Mortalität:** Todesfälle

Studientyp

Es werden ausschließlich RCT (Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht zutreffend

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und -ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Website des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Website immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht zutreffend

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte anhand der Studienprotokolle, der SAP und der Studienberichte in zwei Schritten: Extraktion bewertungsrelevanter Studiencharakteristika und darauf basierende Bewertung des studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Bewertung ist in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Auf Basis der Angaben im Studienprotokoll, SAP, Studienbericht inklusive eventueller Addenda und zusätzlicher Analysen werden alle Informationen zum Studiendesign und zu den Ergebnissen extrahiert und in den vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie werden nach den Vorgaben von CONSORT ausgefüllt (Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und -software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in den zulassungsrelevanten Studien SAKuraStar und SAKuraSky zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demografische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Ethnie
 - Geografische Region (Stratifikationsfaktor in der SAKuraSky)

- Körpergröße
- Körpergewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Jährliche Schubrate in den letzten beiden Jahren vor dem Screening (nur SAKuraSky, Stratifikationsfaktor)
 - Expanded Disability Status Scale (EDSS)
 - Immunsupprimierende Basistherapie (nur SAKuraSky)
 - Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion oder Immunsuppressiva/andere, im letzten Jahr vor Studienbeginn, nur SAKuraStar, Stratifikationsfaktor)
 - Art des letzten Schubes (erster Schub oder wiederkehrender Schub, im letzten Jahr vor Studienbeginn; nur SAKuraStar, Stratifikationsfaktor)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden dargestellt:

- **Morbidität**
 - Krankheitsschübe
 - Fortschreiten der Behinderung (EDSS, FSS)
 - Sehschärfe (Snellen-Sehtest)
 - Fatigue (FACIT-Fatigue-Score)
 - Schmerz (VAS)
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (SF-36)
- **Verträglichkeit:** Unerwünschte Ereignisse (UE)
- **Mortalität:** Todesfälle

Morbidität

Krankheitsschübe

Operationalisierung:

Die Bewertung der Endpunkt-Kategorie „Krankheitsschübe“ beruht auf folgenden Analysen:

- Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes
- Anteil der Patienten ohne Protokoll-definierten Schub

- Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)

Als Protokoll-definierter Schub gilt ein Schub, bei dem der festgestellte Schub durch ein unabhängiges Expertenkomitee („klinisches Endpunkt-Komitee“) verifiziert wird. Neurologische Symptome mit klinischem Bezug zur NMOSD mussten mehr als 24 Stunden anhalten und mit einem klinisch relevanten Anstieg des EDSS und Functional System Score (FSS) gegenüber dem letzten erhobenen Wert einhergehen (Anstieg im EDSS um mindestens 1,0 Punkte bzw. um 2,0 Punkte bei Ausgangswert 0 oder Anstieg in einer geeigneten FSS-Domäne um mindestens 2,0 Punkte oder Anstieg um mindestens 1,0 Punkte in zwei oder mehr geeigneten FSS-Domänen bei Baseline-Wert ≥ 1 oder Anstieg um mindestens 1,0 Punkte im FSS für ein einzelnes Auge bei einem Baseline-Wert für dieses Auge von ≥ 1).

Die Definition der Protokoll-definierten Schübe beruht somit auf der klinischen Einschätzung sowie dem EDSS/FSS, einem System zur systematischen Bewertung der funktionellen Einschränkungen (3). Dabei werden funktionelle Defizite in sieben Funktionssystemen erfasst (visuelles System, Hirnstammfunktion, pyramidales System, zerebelläres System, sensorisches System, Darm/Blase und Gehfähigkeit), die bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der NMOSD relevant sind (4).

Bewertung:

Die NMOSD ist eine Erkrankung, die in der Regel schubförmig verläuft. Ein Schub ist durch das Auftreten von klinischen und neurologischen Ausfällen und Symptomen wie akuter Optikusneuritis, longitudinaler extensiver transverser Myelitis (LETM, Longitudinally extensive transverse myelitis), Hirnstammsyndromen wie Area-postrema-Syndrom oder Zwischenhirnsyndromen definiert. Ein Schub hält für mindestens 24 Stunden an und geht mit einer neurologischen Verschlechterung einher. Jeder Schub birgt das Risiko, dass irreversible Schädigungen auftreten und eine Behinderung entsteht bzw. fortschreitet (5–8).

Bei der NMOSD kommt der Prävention von Schüben eine zentrale Rolle zu. Ein akuter Schub muss mit sehr aufwendigen, komplikationsbehafteten und für den Patienten belastenden Therapien wie hochdosierten Glukokortikoiden oder einer Apherese behandelt werden. Das Verringern der Anzahl und Schwere von Schüben reduziert die Notwendigkeit einer solchen Notfalltherapie. Da jeder Schub irreversible funktionelle Defizite, beispielsweise einen Verlust der Sehfähigkeit, und eine Progression der Behinderung zur Folge haben kann, ist eine über die Akuttherapie hinausgehende Behandlung notwendig (5–8).

Zur Beurteilung, ob ein Protokoll-definierter Schub vorliegt, wird mitunter der EDSS herangezogen, ein Instrument für die Quantifizierung der Behinderung bei der Multiplen Sklerose (MS) und verwandten Erkrankungen. Der EDSS wurde für MS entwickelt und validiert und 1983 in der aktuell gültigen Version publiziert (3). Zu jener Zeit war die Abgrenzung der NMOSD von MS noch limitiert; die spezifischen NMOSD-Diagnosekriterien wurden erst später (ab 2006) entwickelt und überarbeitet (7, 9, 10). Die funktionellen Einschränkungen bei NMOSD betreffen überwiegend die gleichen Funktionssysteme, die auch bei MS relevant sind (visuelles System, pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase, Gehfähigkeit); diese werden im EDSS erfasst. Der EDSS

gilt daher nicht nur bei MS, sondern auch im verwandten Anwendungsgebiet NMOSD als Standard in klinischen Studien, um das Fortschreiten der Behinderung zu bestimmen (11–13). Auch die EMA erachtet den EDSS bei NMOSD als hierfür geeignetes Instrument (4).

Die Beurteilung eines Schubes beruht nicht ausschließlich auf einer Veränderung im EDSS, sondern zusätzlich auf der klinischen Einschätzung. Im Rahmen der Studien berichteten die Patienten das Auftreten klinischer und neurologischer Ausfälle und Symptome, die anschließend vom Prüfarzt beurteilt wurden. Protokoll-definierte Schübe wurden außerdem durch ein unabhängiges Expertenkomitee („klinisches Endpunkt-Komitee“) verifiziert. Damit ist eine adäquate, objektive und klinisch begründete Beurteilung der Krankheitsschübe gewährleistet.

Im Anwendungsgebiet NMOSD ist die Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Schubes, die Erhöhung des Anteils schubfreier Patienten sowie die Verringerung der jährlichen Schubrate als unmittelbar patientenrelevant zu erachten. Dies hat der G-BA im Beratungsgespräch zu Satralizumab bestätigt (14).

Fortschreiten der Behinderung

Operationalisierung:

Die Bewertung der Endpunkt-Kategorie „Fortschreiten der Behinderung“ beruht auf folgender Hauptanalyse:

- Zeit bis zur EDSS-Progression (Verschlechterung im EDSS-Score um ≥ 2 Punkte bei Ausgangswert 0, um ≥ 1 Punkt bei Ausgangswert bis 5 und um $\geq 0,5$ Punkte bei Ausgangswert über 5)

EDSS: Der EDSS ist ein ursprünglich für MS entwickeltes, standardisiertes und validiertes Instrument für den Schweregrad der Behinderung (15). Die Ermittlung der EDSS-Werte beruht auf der neurologischen Untersuchung von sieben Funktionssystemen (visuelles System, pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase, Gehfähigkeit). Je nach Ausmaß der Einschränkungen in diesen Funktionssystemen wird auf einer Ordinalskala ein EDSS-Wert von 0 (keine Behinderung), 1 oder in Abstufungen von 0,5 Punkten bis 10 bestimmt. EDSS-Werte ab 5 beschreiben dabei Patienten mit eingeschränkter Gehfähigkeit (3). Die einzelnen Abstufungen des EDSS sind nicht äquidistant, sodass in der dargestellten Analyse je nach Baseline-Wert unterschiedliche Veränderungen des EDSS als klinisch relevante Krankheitsprogression angesehen werden. Das Vorgehen folgt einer entsprechenden Empfehlung der EMA für das Anwendungsgebiet NMOSD (4).

Ergänzend wird für die einzelnen Funktionssysteme jeweils die Veränderung vom Ausgangswert im entsprechenden Score dargestellt.

T25W: In der SAKuraStar wurde außerdem als Maß für das Fortschreiten der Behinderung das Instrument Timed-25-Foot-Walk (T25W) eingesetzt. Im Rahmen dieses standardisierten und etablierten Tests wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, in der die Patienten die Wegstrecke von 25 Fuß so schnell wie möglich zurücklegen. Mit dem T25W werden die Mobilität und das

Gehvermögen erfasst und damit Aussagen über die Funktionalität der unteren Extremitäten getroffen (16).

Bewertung:

Bei der NMOSD birgt jeder Schub das Risiko, dass irreversible Schädigungen auftreten und Behinderungen fortschreiten. Der Verzögerung einer Behinderungsprogression durch Prävention von Schüben kommt daher bei der NMOSD eine wesentliche Bedeutung zu (5–8).

Das Instrument EDSS gilt im Anwendungsgebiet NMOSD als Standard in klinischen Studien, um das Fortschreiten der Behinderung zu bestimmen ((4, 11–13); siehe oben, Endpunkt-Kategorie „Krankheitsschübe“).

Als ergänzender motorischer Funktionstest eignet sich zudem die Analyse des T25W, um die patientenrelevante Behinderungsdimension der Lokomotorik zu quantifizieren (16).

Sehschärfe

Operationalisierung:

Die Bewertung der Endpunkt-Kategorie „Sehschärfe“ basiert auf folgender Analyse:

- Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest

Der Snellen-Sehtest ist eine Sehtafel mit in Reihen angeordneten Zeichen, mit der in etablierter und standardisierter Weise die Sehschärfe für jedes Auge einzeln bestimmt wird. Der Snellen-Sehtest ist klinisch weit verbreitet und üblich. Um die Veränderung zum Ausgangswert zu bestimmen, wurden die Ergebnisse in den Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (Logarithm of the minimum angle of resolution, logMAR) umgerechnet.

Bewertung:

Die NMOSD betrifft insbesondere den Sehnerv: Die akute Optikusneuritis, die ein- oder beidseitig auftreten kann, ist bei mehr als der Hälfte der NMOSD-Patienten der initiale Befund (17). Entsprechend ist die Verschlechterung der Sehfähigkeit eine häufige Folge eines NMOSD-Schubes und führt bei mehr als der Hälfte der Patienten zur Erblindung auf einem oder beiden Augen (18).

Der Erhalt der Sehfähigkeit ist unmittelbar patientenrelevant, wie auch der G-BA im Beratungsgespräch zu Satralizumab bestätigt hat (14).

Fatigue

Operationalisierung:

Die Bewertung der Endpunkt-Kategorie „Fatigue“ beruht auf der folgenden Analyse:

- Veränderung vom Ausgangswert im Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Score

Der Fragebogen FACIT ist ein etablierter und validierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen wie Krebs, Rheumatoide Arthritis und MS (19).

Die symptomsspezifische Komponente FACIT-Fatigue umfasst 13 Fragen, mit denen die Patienten das Ausmaß der Fatigue und der Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in den vorangegangenen sieben Tagen selbst einschätzen, jeweils auf einer Skala von 0 bis 4. Der Gesamtwert für den FACIT-Fatigue-Score liegt zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen.

Bewertung:

Fatigue ist ein Zustand chronischer Müdigkeit, schwerer Erschöpfung, Energielosigkeit und Abgeschlagenheit, der bei NMOSD-Patienten häufig auftritt. 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 (20–23). Da es sich bei der Fatigue um ein krankheitsunabhängig auftretendes, aber medizinisch klar definiertes Symptom handelt, kann eine Übertragung auf weitere Erkrankungen mit chronischem Verlauf (wie z. B. NMOSD) angenommen werden. Daher ist die Fatigue, gemessen mit dem FACIT-Fatigue-Score, im Anwendungsgebiet NMOSD als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Dies hat der G-BA in mehreren Nutzenbewertungsverfahren und im Beratungsgespräch zu Satralizumab bestätigt (14, 24–26).

Schmerz

Operationalisierung:

Eine visuelle Analogskala (VAS) ist ein geeignetes Instrument, um die vom Patienten empfundene Schmerzintensität zu messen. Die Patienten geben auf einer 100-mm-VAS die Schmerzintensität an, wobei höhere Werte stärkere Schmerzen anzeigen.

Die Bewertung der Endpunkt-Kategorie „Schmerz“ beruht auf folgender Analyse:

- Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz

Zur Erfassung der Schmerzintensität ist eine VAS prinzipiell geeignet, wie der G-BA im Beratungsgespräch zu Satralizumab betätigt hat (14).

Bewertung:

Bei mehr als 80 % der NMOSD-Patienten treten Schmerzzustände auf (27). Die mitunter starken Schmerzen haben auch negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten (28). Schmerzen sind daher im Anwendungsgebiet NMOSD als unmittelbar patientenrelevant einzustufen. Zur Erfassung der Schmerzintensität ist eine visuelle Analogskala (VAS) prinzipiell geeignet, wie der G-BA im Beratungsgespräch zu Satralizumab bestätigt hat (14).

Gesundheitszustand

Operationalisierung:

Die Bewertung der Endpunkt-Kategorie „Gesundheitszustand“ beruht auf folgender Analyse:

- Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS

Die VAS des Lebensqualitäts-Fragebogens EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D) ist ein akzeptiertes Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustandes (29). Sie umfasst einen Wertebereich von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).

Bewertung:

Der Erhalt des Gesundheitszustandes ist ein patientenrelevantes Therapieziel (1, 30). Der G-BA hat die EQ-5D-VAS als Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustandes in vielen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (31–34).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Operationalisierung:

Die Bewertung der Endpunkt-Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ basiert auf folgender Analyse:

- Veränderung vom Ausgangswert im SF-36

Der generische Lebensqualitätsfragebogen Short Form 36 Version 2 (SF-36v2) ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur krankheitsunabhängigen Bestimmung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit acht Domänen und Zusammenfassung in eine körperliche (PCS, Physical Component Summary) und eine mentale Summenskala (MCS, Mental Component Summary). Die Version 2.0 des SF-36 wurde im deutschen Versorgungskontext validiert (35).

Bewertung:

Der Erhalt oder die Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (14, 30). Der G-BA hat den SF-36 als generisches Instrument zur Bestimmung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in vielen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt (24–26, 34, 36).

Verträglichkeit

Die Beschreibung des Verträglichkeitsprofils von Satralizumab im Hinblick auf patientenrelevante sowie medizinisch und therapeutisch bedeutsame Ereignisse basiert auf den in den Studien erhobenen unerwünschten Ereignissen.

Die generelle Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Analysen ab:

- Zeit bis zum Auftreten eines UE
- Zeit bis zum Auftreten eines milden UE
- Zeit bis zum Auftreten eines moderaten UE
- Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE
- Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden UE (SUE)
- Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte

- Zeit bis zum Auftreten eines UE mit Todesfolge

Die UE wurden insgesamt sowie gemäß den Anforderungen der Dossievorlage nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dargestellt, gemäß Kodierung anhand des medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 16.1. Laut Studienprotokoll sollten Ereignisse, die eindeutig der Krankheitsprogression zugeordnet werden können, nicht als UE erfasst werden (37).

Die Beobachtungszeit der Patienten in der Studie war abhängig vom Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes und damit patientenindividuell unterschiedlich (die mediane Beobachtungszeit in der doppelt verblindeten Studienphase beträgt für Satralizumab als Monotherapie 96,7 Wochen gegenüber beobachtendem Abwarten (Placebo) mit 60,1 Wochen, sowie für Satralizumab in Kombination mit immunsupprimierender Therapie 139,4 Wochen gegenüber alleiniger immunsupprimierender Therapie mit 40,2 Wochen; siehe Anhang 4-G) sodass Time-to-Event-Analysen für die UE dargestellt werden.

Die weiteren ausgewählten UE setzen sich aus folgenden Analysen zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI, Adverse Events of Special Interest) zusammen:

- Zeit bis zum Auftreten des AESI: Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht ($> 3\times$ oberer Normwert [ULN]) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin ($> 2\times$ ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus
- Zeit bis zum Auftreten des AESI: Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation
- Zeit bis zum Auftreten des AESI: Infektion, die eine Behandlung mit intravenöser anti-infektiöser Therapie erfordert
- Zeit bis zum Auftreten des AESI: Potentielle Infektion durch opportunistische Erreger
- Zeit bis zum Auftreten des AESI: Injektionsbedingte Reaktion

Bewertung:

Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (30, 38). Bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Auch ein Behandlungsabbruch aufgrund eines UE, der mit einem Behandlungsstopp der gesamten Studienmedikation und/oder einer Umstellung des Therapieregimes einhergeht, stellt ein patientenrelevantes sowie medizinisch bedeutsames Ereignis dar.

Mortalität

Operationalisierung:

Die Mortalität wird im Rahmen der Verträglichkeit durch die Gesamtrate der in den Studien aufgetretenen Todesfällen abgebildet. Die NMOSD ist eine schubförmig verlaufende

chronische Erkrankung, die mit jedem Schub zu einem Fortschreiten der Behinderung führen und mit einer reduzierten Lebenserwartung einhergehen kann (39). Aufgrund des Beobachtungszeitraums, der für die SAKuraStar und SAKuraSky herangezogen wurde, ist das Gesamtüberleben in beiden Studien nicht als Endpunkt definiert.

Analysepopulationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen definiert, welche für die Nutzenbewertung als relevant identifiziert wurden.

AQP4-AK-positive Population

Die AQP4-AK-positive Population ist die primäre Population für die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit. Sie umfasst alle randomisierten Patienten gemäß Anwendungsgebiet von Satralizumab (Patienten ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind) unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. Die Datenanalyse bezüglich der AQP4-AK-positiven Population erfolgte nach dem ITT-Prinzip, d. h. die Patienten wurden für die statistische Auswertung ihrem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized“).

AQP4-AK-positive Safety-Population

Die Safety-Population ist die primäre Population zur Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit und umfasst alle randomisierten AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten mit mindestens einer vollen oder partiellen Gabe der Studienmedikation. Für die Auswertung wurden die Patienten dem Satralizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Satralizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah („as treated“).

AQP4-AK-positive PRO-Population

Die AQP4-AK-positive PRO-Population ist die Population für die Auswertung aller mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkte (PRO, Patient-reported outcomes). Sie umfasst alle Patienten der AQP4-AK-positiven Population mit sowohl einem Baseline- als auch einem Post-Baseline-Wert des entsprechenden patientenberichteten Endpunktes.

Statistische Analyse / Analysen auf Studienebene

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-KI und p-Werte dargestellt. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn in das Modell einbezogen: für die SAKuraStar die vorangegangene Therapie zur Prävention eines NMOSD-Schubes (B-Zell-Depletion oder Immunsuppressiva/andere, im letzten Jahr vor Studienbeginn) und die Art des letzten Schubes (erster Schub oder wiederkehrender Schub, im letzten Jahr vor Studienbeginn), für die SAKuraSky die jährliche Schubrate zu Studienbeginn (1 vs. > 1, basierend auf den letzten beiden Jahren vor dem Screening) und die geografische Region (Asien vs. Europa/andere). Da für alle Verträglichkeitsendpunkte dieselbe Methodik verwendet wurde und zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorliegen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

Time-to-Event (TTE)-Analysen

TTE-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. Für alle Endpunkte, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden in dem Modell neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils die Hazard Ratio (HR) und das zugehörige 95-%-KI bestimmt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS[®] mit Hilfe der Verfahren PHREG und LIFETEST vorgenommen. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25-%-Quantil und das 50-%-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95-%-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt.

Wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden die Verträglichkeitsendpunkte mit TTE-Analyse ausgewertet. Das erstmalige Auftreten eines Ereignisses definierte hierbei ein Event. Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des Studienberichts unterscheiden. Anders als für die Inzidenzen wurde für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet.

Eine HR wurde nur berechnet, wenn über beide Behandlungsgruppen hinweg mindestens zehn Ereignisse auftraten.

Analyse binärer Endpunkte

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die relativen und absoluten Effektmaße (Risikodifferenz (RD), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95-%-KI berechnet und dargestellt. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basierte auf dem RR. Der p-Wert wurde für das RR angegeben.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert ermittelt. Für die Analyse von binären Endpunkten, die nicht der Verträglichkeit zugeordnet sind, wurden zusätzlich zum Faktor Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren in das Modell einbezogen.

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SAS[®] und der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Analyse metrisch skalierten Endpunkte

Im Zeitverlauf erhobene metrisch skalierte Endpunkte, insbesondere die patientenberichteten Endpunkte Sehschärfe (Snellen-Chart), Fatigue (FACIT-Fatigue-Score), Schmerz (VAS für Schmerz), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36), wurden mittels eines gemischten Modells für Messwiederholungen (MMRM, Mixed Effect Model Repeat Measurements) analysiert, wobei Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie der Baseline-Wert als Kovariaten genutzt wurden. Im Modell wurde für die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren adjustiert. Um

Konvergenzprobleme zu vermeiden, wurden analog zum CSR nur Visiten bis Woche 144 in die MMRM-Analyse einbezogen. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde die Mittelwertdifferenz auf Basis der kleinsten Quadrate (LS-Mean) mit dem zugehörigen 95%-KI dargestellt. Zudem werden die Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) für jeden Erhebungszeitpunkt in einer deskriptiven Analyse gezeigt sowie die Mittelwerte mit 95%-KI für jeden Erhebungszeitpunkt im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.

Die statistischen Auswertungen wurden mittels SAS[®] mit Hilfe der Prozedur MIXED durchgeführt.

In einem weiteren Schritt wurde die für die MMRM berechnete standardisierte Mittelwertdifferenz bzw. das geometrische Mittel in Form von Hedges' g präsentiert.

Analyse von Zähldaten

Die jährliche Schubrate wurde mit einem negativ-binomialen Regressionsmodell analysiert. Um die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die log-transformierte individuelle Beobachtungszeit (Tag des Studieneinschlusses bis Tag der letzten Visite oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen. Der Vergleich erfolgte über das Verhältnis der jährlichen Schubrate, dem zugehörigen 95%-KI und der p-Werte.

Die Berechnungen wurden mittels SAS[®] mit der Prozedur GENMOD durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potentieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potentielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Satralizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
SAkuraStar (BN40900, SA-309JG)	ja	ja	laufend	Beginn: 2014 1. Datenschnitt (geplant): 12.10.2018 2. Datenschnitt (ungeplant, Sicherheits-Follow-up auf Anforderung der FDA, nur Verträglichkeit): 07.06.2019 3. Datenschnitt für Publikationszwecke (ungeplant): 18.02.2020	<ul style="list-style-type: none"> • Satralizumab • Placebo
SAkuraSky (BN40898, SA-307JG)	ja	ja	laufend	Beginn: 2014 1. Datenschnitt (geplant): 06.06.2018 2. Datenschnitt (ungeplant, Sicherheits-Follow-up auf Anforderung der FDA, nur Verträglichkeit): 07.06.2019 3. Datenschnitt für Publikationszwecke (ungeplant): 18.02.2020	<ul style="list-style-type: none"> • Satralizumab in Kombination mit immunsupprimierender Therapie (IST) • Placebo in Kombination mit immunsupprimierender Therapie (IST)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 05.07.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Satralizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Nicht zutreffend

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

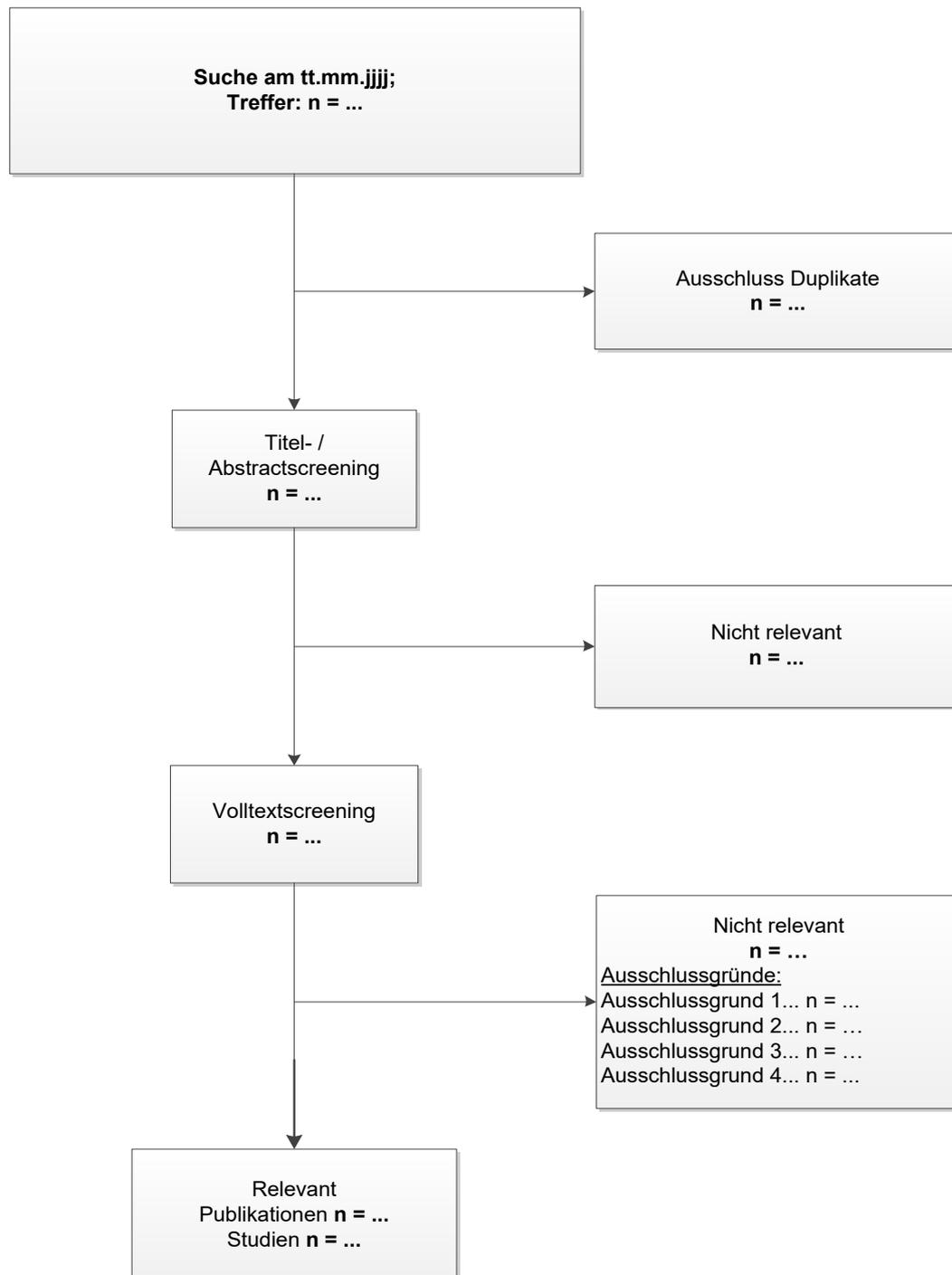


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Satralizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit Satralizumab

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

Nicht zutreffend

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit Satralizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung von Satralizumab (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
SAkuraStar (BN40900, SA-309JG)	ja	ja	nein	ja (40)	ja clinicaltrials.gov: NCT02073279 (41) EU-CTR: 2015-005431-41 (42) WHO ICTRP: (43)	ja (44)
SAkuraSky (BN40898, SA-307JG)	ja	ja	nein	ja (45)	ja clinicaltrials.gov: NCT02028884 (46) EU-CTR: 2013-003752-21 (47) WHO ICTRP: (48–50)	ja (13)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Satralizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SAkuraStar (BN40900, SA-309JG)	RCT, doppelblind, multizentrisch, parallel, Phase III	Patienten (18 – 74 Jahre) mit NMOSD	Satralizumab (n = 63; AQP4- AK-positiv n = 41) Placebo (n = 32; AQP4-AK- positiv n = 23)	<u>Doppelt verblindete Studienphase:</u> Behandlungsdauer jeweils bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes, anschließend Übergang in die OLE (Behandlung mit Satralizumab für alle Patienten) Die doppelt verblindete Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. Sicherheits-Follow-up nach Behandlungsende: 24 Wochen 1. Datenschnitt (geplant: 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten): 12.10.2018 2. Datenschnitt (ungeplant, Sicherheits- Follow-up auf Anforderung der FDA, nur Verträglichkeit): 07.06.2019 3. Datenschnitt für Publikationszwecke (ungeplant, für die Nutzenbewertung nicht relevant): 18.02.2020	44 Studienzentren in 13 Ländern: Bulgarien (3), Georgien (1), Italien (1), Kanada (3), Kroatien (1), Malaysia (1), Polen (2), Rumänien (1), Südkorea (3), Taiwan (1), Türkei (1), Ukraine (6), USA (20) Studienzeitraum: 08/2014–03/2022 (geplantes Studienende)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none">• Krankheitsschübe: Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate• Sehschärfe (Snellen-Chart, LCSLC)• Fatigue (FACIT-Fatigue-Score)• Schmerz (VAS)• Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, mRS, T25W)• Subjektive Belastung von Pflegepersonen (ZBI)• Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)• Verträglichkeit• Pharmakokinetik• Pharmakodynamik
SAkuraSky (BN40898, SA-307JG)	RCT, doppelblind, multizentrisch,	Patienten (12 – 74 Jahre) mit NMOSD	Satralizumab + IST (n = 41;	<u>Doppelt verblindete Studienphase:</u> Behandlungsdauer jeweils bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten	36 Studienzentren in 11 Ländern: Deutschland (3),	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	parallel, Phase III		AQP4-AK-positiv n = 27) Placebo + IST (n = 42; AQP4-AK-positiv n = 28)	Schubes, anschließend Übergang in die OLE (Behandlung mit Satralizumab für alle Patienten) Die doppelt verblindete Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. Sicherheits-Follow-up nach Behandlungsende: 24 Wochen (48 Wochen für Jugendliche) 1. Datenschnitt (geplant: Tag des 26. Protokoll-definierten Schubes): 06.06.2018 2. Datenschnitt (ungeplant, Sicherheits-Follow-up auf Anforderung der FDA, nur Verträglichkeit): 07.06.2019 3. Datenschnitt für Publikationszwecke (ungeplant, für die Nutzenbewertung nicht relevant). 18.02.2020	Frankreich (1), Italien (4), Japan (10), Polen (6), Spanien (2), Taiwan (4), Ukraine (1), Ungarn (1), USA (1), Vereinigtes Königreich (3) Studienzeitraum: 02/2014–03/2022 (geplantes Studienende)	<u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschübe: Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate • Sehschärfe (Snellen-Chart) • Fatigue (FACIT-Fatigue-Score) • Schmerz (VAS) • Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, mRS) • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) • Subjektive Belastung von Pflegepersonen (ZBI) • Verträglichkeit • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik

Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FDA: Food and Drug Administration; FSS: Functional System Score; LCSLC: Low-Contrast Sloan Letter Chart; mRS: modifizierte Rankin-Skala; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; OLE: Open-Label-Phase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; T25W: Timed 25-Foot Walk Test; VAS: Visuelle Analogskala; ZBI: Zarit Burden Interview; **Quelle:** (40, 45)

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Satralizumab

Studie	Satralizumab	Kontrollarm	Immunsupprimierende Therapie (IST) als Basistherapie
SAkuraStar (BN40900)	120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen	Verabreichung eines Placebos als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen	Keine IST im Behandlungszeitraum
SAkuraSky (BN40898)	120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen in Kombination mit immunsupprimierender Basistherapie	Immunsupprimierende Basistherapie in Kombination mit Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen)	IST: Fortsetzung der stabil eingestellten Basistherapie. Die Basistherapie muss für mindestens acht Wochen vor Studienbeginn bestanden haben. <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin • MMF • Orale Glukokortikoide • Orale Glukokortikoide + entweder Azathioprin oder MMF (nur Patienten zwischen 12 und 17 Jahren)
Abkürzungen: IST: immunsupprimierende Therapie; MMF: Mycophenolat-Mofetil			

Die SAkuraStar und die SAkuraSky umfassen jeweils auch AQP4-AK-negative NMOSD-Patienten. Diese Patienten sind im Anwendungsgebiet von Satralizumab nicht eingeschlossen (2). Daher werden im Folgenden die Charakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation (AQP4-AK-positive NMOSD-Patienten) dargestellt (Tabelle 4-9, Tabelle 4-8, nicht die Gesamt-Studienpopulation. Angaben zur Gesamt-Studienpopulation finden sich im klinischen Studienbericht (CSR) (40, 45).

Tabelle 4-8: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen – RCT SAkuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Gruppe	Satralizumab	Placebo
N	41 ^a	23
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	46,0 (12,0)	40,1 (11,5)
Median	47	43
Spanne (Min.–Max.)	22–70	20–56
Geschlecht, n (%)		
Männlich	10 (24,4)	1 (4,3)
Weiblich	31 (75,6)	22 (95,7)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch	19 (46,3)	13 (56,5)
Asiatisch	7 (17,1)	6 (26,1)
Schwarz	11 (26,8)	3 (13,0)
Andere ^b	4 (9,8)	1 (4,3)

Gruppe	Satralizumab	Placebo
Geografische Region, n (%)		
Asien	5 (12,2)	5 (21,7)
Europa/andere	8 (19,5)	6 (26,1)
Nordamerika	28 (68,3)	12 (52,2)
Körpergröße, cm		
Mittelwert (SD)	164,42 (8,30)	163,80 (6,16)
Median	165,05	162
Spanne (Min.–Max.)	152,4 – 185,4	154,9 – 182,0
Körpergewicht, kg		
Mittelwert (SD)	76,60 (22,77)	67,13 (17,49)
Median	75	67,2
Erstes Quartil	62	53,5
Drittes Quartil	83,8	75
Spanne (Min. – Max.)	46,0–151,0	42,1–117,3
Körpergewicht < Median, n (%)	19 (46,3)	15 (65,2)
Körpergewicht ≥ Median, n (%)	22 (53,7)	8 (34,8)
Body Mass Index (BMI), kg/m²		
Mittelwert (SD)	28,46 (8,91)	24,92 (6,03)
Median	27,16	24,27
Spanne (Min.–Max.)	18,0–62,2	17,5–44,1
BMI < 18,5, n (%)	1 (2,5)	2 (8,7)
BMI 18,5 bis unter 25, n (%)	16 (40,0)	12 (52,2)
BMI 25 bis unter 30, n (%)	11 (27,5)	6 (26,1)
BMI ≥ 30, n (%)	12 (30,0)	3 (13,0)
EDSS zu Studienbeginn		
Mittelwert (SD)	4,02 (1,50)	3,43 (1,55)
Median	4	3,5
Spanne (Min.–Max.)	1,5–6,5	1,0–6,5
Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes^c, n (%)		
B-Zell-Depletion	5 (12,2)	4 (17,4)
Immunsuppressiva/andere	36 (87,8)	19 (82,6)
Art des letzten Schubes^c, n (%)		
Erster Schub	5 (12,2)	4 (17,4)
Wiederkehrender Schub	26 (87,8)	19 (82,6)
Beobachtungsdauer, Tage		
Mittelwert (SD)	715,93 (363,37)	424,78 (379,88)
Median	677	421
<p>a: n = 40 für Körpergröße und BMI b: umfasst indigene Völker Amerikas und Alaskas, indigene Bevölkerung Hawaiis oder sonstiger pazifischer Inseln, andere. c: im letzten Jahr vor Studienbeginn Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; EDSS: Expanded Disease Severity Scale; SD: Standardabweichung; Quelle: Anhang 4-G</p>		

Tabelle 4-9: Charakterisierung der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen – RCT SakuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Gruppe	Satralizumab + IST	Placebo + IST
N	27	28 ^a
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	44,4 (15,7)	43,4 (12,9)
Median	44	45
Spanne (Min.–Max.)	13–73	14–65
Patienten < 18 Jahre, n (%)	1 (3,7)	2 (7,1)
Patienten ≥ 18 Jahre, n (%)	26 (96,3)	26 (92,9)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	0	0
Weiblich	27 (100)	28 (100)
Ethnie, n (%)		
Kaukasisch	13 (48,1)	12 (42,9)
Asiatisch (japanisch)	10 (37,0)	9 (32,1)
Asiatisch (nicht japanisch)	4 (14,8)	4 (14,3)
Schwarz	0	2 (7,1)
Andere ^b	0	1 (3,6)
Geografische Region, n (%)		
Asien	13 (48,1)	13 (46,4)
Europa/andere	14 (51,9)	15 (53,6)
Körpergröße, cm		
Mittelwert (SD)	160,16 (8,15)	163,23 (5,99)
Median	161	164
Spanne (Min.–Max.)	146,5 – 174,0	150,0 – 174,0
Körpergewicht, kg		
Mittelwert (SD)	59,96 (13,38)	64,61 (18,35)
Median	56,4	62,1
Erstes Quartil	51,0	54,7
Drittes Quartil	59,4	72,0
Spanne (Min.–Max.)	45,3–99,0	39,4–140,4
Körpergewicht < Median, n (%)	16 (59,3)	11 (39,3)
Körpergewicht ≥ Median, n (%)	11 (40,7)	17 (60,7)
Body Mass Index (BMI), kg/m²		
Mittelwert (SD)	23,44 (5,21)	24,13 (6,03)
Median	21,64	23,07
Spanne (Min.–Max.)	17,4 – 37,7	16,7 – 47,9
BMI < 18,5, n (%)	2 (7,4)	2 (7,1)
BMI 18,5 bis unter 25, n (%)	17 (63,0)	19 (67,9)
BMI 25 bis unter 30, n (%)	5 (18,5)	3 (10,7)
BMI ≥ 30, n (%)	3 (11,1)	4 (14,3)

Gruppe	Satralizumab + IST	Placebo + IST
Jährliche Schubrate^c		
Mittelwert (SD)	1,39 (0,51)	1,41 (0,55)
Median	1	1
Spanne (Min.–Max.)	1–3	1–3
Jährliche Schubrate 1, n (%)	14 (51,9)	15 (53,6)
Jährliche Schubrate > 1, n (%)	13 (48,1)	13 (46,4)
EDSS zu Studienbeginn		
Mittelwert (SD)	4,30 (1,58)	3,70 (1,44)
Median	4	3,5
Spanne (Min.–Max.)	1,0–6,5	1,5–6,5
IST, n (%)		
Azathioprin	11 (40,7)	11 (39,3)
MMF	1 (3,7)	3 (10,7)
Orale Glukokortikoide	14 (51,9)	13 (46,4)
Azathioprin + orale Glukokortikoide	0	0
MMF + orale Glukokortikoide	1 (3,7)	1 (3,6)
Beobachtungsdauer, Tage		
Mittelwert (SD)	732,11 (519,75)	449,29 (396,23)
Median	976	281,5
<p>a: n = 27 für EDSS zu Studienbeginn</p> <p>b: umfasst indigene Völker Amerikas und Alaskas, indigene Bevölkerung Hawaiis oder sonstiger pazifischer Inseln, andere.</p> <p>c: zu Studienbeginn, basierend auf den letzten beiden Jahren vor dem Screening</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; EDSS: Expanded Disease Severity Scale; IST: Immunsupprimierende Therapie; MMF: Mycophenolat-Mofetil; SD: Standardabweichung; Quelle: Anhang 4-G</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

SAkuraStar (BN40900)

Fragestellung

Die Fragestellung der SAKuraStar war, ob erwachsene NMOSD-Patienten von Satralizumab als Monotherapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten profitieren.

Population

In die SAKuraStar konnten NMOSD-Patienten eingeschlossen werden, die zwischen 18 und 74 Jahre alt waren und zu Studienbeginn einen EDSS zwischen 0 und 6,5 aufwiesen. In den zwölf Monaten vor dem Screening musste mindestens ein dokumentierter Schub aufgetreten sein. Die Patienten durften für sechs Monate vor Studienbeginn und während der Studie keine ergänzende immunsupprimierende Therapie erhalten.

Da die Studie im Jahr 2014 begann, basieren die Einschlusskriterien nicht auf den aktuellen NMOSD-Diagnosekriterien von 2015 (10), sondern auf den davor gültigen Kriterien (9, 51), in denen zwischen NMO und NMOSD unterschieden wurde; die Einschlusskriterien entsprechen jedoch den aktuell gültigen Kriterien für NMOSD, sodass die gesamte eingeschlossene Patientenpopulation auch den aktuell gültigen Klassifikationskriterien der NMOSD entspricht. Auf die heute nicht mehr gebräuchliche Unterscheidung zwischen NMO und NMOSD wird im Folgenden verzichtet.

An der SAKuraStar konnten auch AQP4-AK-negative NMOSD-Patienten teilnehmen. Diese Patienten gehören nicht zum Anwendungsgebiet von Satralizumab (2). Daher werden im Folgenden die Charakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation (AQP4-AK-positive NMOSD-Patienten, N = 64 Patienten) dargestellt, nicht die Gesamt-Studienpopulation (N = 95 Patienten).

Die betrachtete Studienpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Satralizumab gemäß Fachinformation (2).

Intervention

Die Behandlung der Patienten mit Satralizumab entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung: 120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (2).

Vergleichstherapie

Im Vergleichsarm der SAKuraStar erhielten die Patienten zur Verblindung anstelle von Satralizumab ein Placebo als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der SAKuraStar war die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelt verblindeten Studienphase. Dies ist eine Operationalisierung des patientenrelevanten Morbiditätsendpunktes „Krankheitsschübe“. Relevante sekundäre Endpunkte der Studie waren Krankheitsschübe (operationalisiert als Anteil schubfreier Patienten und jährliche Schubrate), Sehschärfe (Snellen-Chart), Fatigue (FACIT-Fatigue-

Score), Schmerz (VAS), Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, T25W), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) und Verträglichkeit.

Studiendesign

Die SAKuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit paralleler Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 2:1 (Satralizumab oder Placebo), stratifiziert nach der vorangegangenen Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion oder Immunsuppressiva/andere) und der Art des letzten Schubes (erster Schub oder wiederkehrender Schub). In der doppelt verblindeten Studienphase erhielten die Patienten Satralizumab oder Placebo. Nach Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes bzw. nach dem klinischen Datenschnitt folgte eine OLE, in der alle Patienten Satralizumab als Monotherapie erhielten. Die OLE ist somit eine Studienphase mit geringerer Evidenzstufe als eine RCT (einarmlige Studie, Evidenzstufe IV). Daher werden nur die Ergebnisse der doppelt verblindeten Studienphase dargestellt. Das Studiendesign der SAKuraStar ist in Abbildung 4-2 schematisch gezeigt.

Die Beobachtungszeit der Patienten in der Studie war abhängig vom Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes und damit patientenindividuell unterschiedlich, sodass für die überwiegenden Endpunkte zeitadjustierte Analysen durchgeführt wurden.

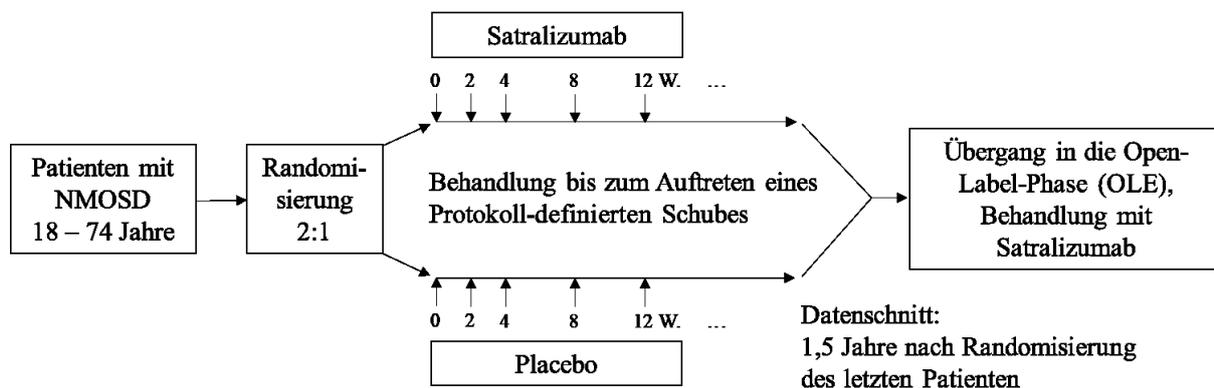


Abbildung 4-2: Studiendesign SAKuraStar (BN40900)

Datenschnitte

Der Datenschnitt der Studie war wie im Studienprotokoll präspezifiziert 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten (12.10.2018). Damit endete die für die Nutzenbewertung relevante doppelt verblindete Studienphase. Die Darstellung sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Ein weiterer Datenschnitt, ausschließlich bezogen auf die Verträglichkeit, erfolgte am 07.06.2019 auf Anforderung der FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Die Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte beruht auf diesem Datenschnitt. Es sind alle UE erfasst, die in der doppelt verblindeten Studienphase bis zu diesem Datenschnitt aufgetreten sind.

Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 18.02.2020 ausschließlich für Publikationszwecke. Dieser Datenschnitt war weder im Studienprotokoll präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde gefordert und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

SAkuraSky (BN40898)

Fragestellung

Die Fragestellung der SAkuraSky war, ob NMOSD-Patienten ab 12 Jahren von Satralizumab zusätzlich zu einer immunsupprimierenden Basistherapie profitieren.

Population

In die SAkuraSky konnten NMOSD-Patienten eingeschlossen werden, die zwischen 12 und 74 Jahre alt waren und zu Studienbeginn einen EDSS zwischen 0 und 6,5 aufwiesen. In den zwei Jahren vor Studienbeginn mussten mindestens zwei dokumentierte Schübe aufgetreten sein, davon mindestens ein dokumentierter Schub in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens acht Wochen mit einer dauerhaften immunsupprimierenden Basistherapie behandelt worden sein, die im Behandlungszeitraum auf dieselbe Weise fortgesetzt wurde.

Da die Studie im Jahr 2014 begann, basieren die Einschlusskriterien nicht auf den aktuellen NMOSD-Diagnosekriterien von 2015 (10), sondern auf den davor gültigen Kriterien (9, 51), in denen zwischen Neuromyelitis optica (NMO) und NMOSD unterschieden wurde; die Einschlusskriterien entsprechen jedoch den aktuell gültigen Kriterien für NMOSD, sodass die gesamte eingeschlossene Patientenpopulation auch den aktuell gültigen Klassifikationskriterien der NMOSD entspricht. Auf die heute nicht mehr gebräuchliche Unterscheidung zwischen NMO und NMOSD wird im Folgenden verzichtet.

An der SAkuraSky konnten auch AQP4-AK-negative NMOSD-Patienten teilnehmen. Diese Patienten gehören nicht zum Anwendungsgebiet von Satralizumab. Deswegen werden im Folgenden die Charakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation (AQP4-AK-positive NMOSD-Patienten, N = 55 Patienten) dargestellt, nicht die Gesamt-Studienpopulation (N = 83 Patienten).

Die betrachtete Studienpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Satralizumab gemäß Fachinformation (2).

Intervention

Die Behandlung der Patienten mit Satralizumab entspricht der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Art der Anwendung: 120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (2).

Alle Patienten wurden mit Satralizumab in Kombination mit einer dauerhaften immunsupprimierenden Therapie behandelt: Entweder Azathioprin oder MMF oder orale Glukokortikoide; bei Jugendlichen (12–17 Jahre) kam zusätzlich auch eine Kombination aus entweder Azathioprin oder MMF mit oralen Glukokortikoiden in Frage. Die Patienten mussten

für mindestens acht Wochen vor Studienbeginn mit dieser immunsupprimierenden Basistherapie behandelt worden sein.

Die Intervention mit Satralizumab in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie (Azathioprin, MMF oder orale Glukokortikoide) entspricht der Fachinformation (2).

Vergleichstherapie

Im Vergleichsarm der SAKuraSky erhielten die Patienten zur Verblindung anstelle von Satralizumab ein Placebo als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.

Alle Patienten wurden mit einer dauerhaften immunsupprimierenden Therapie behandelt: entweder Azathioprin oder MMF oder orale Glukokortikoide; bei Jugendlichen (12–17 Jahre) kam zusätzlich auch eine Kombination aus entweder Azathioprin oder MMF mit oralen Glukokortikoiden in Frage. Die Patienten mussten für mindestens acht Wochen vor Studienbeginn mit dieser immunsupprimierenden Basistherapie behandelt worden sein.

Endpunkte

Primärer Endpunkt der SAKuraSky war die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelt verblindeten Studienphase. Dies ist eine Operationalisierung des patientenrelevanten Morbiditätsendpunktes „Krankheitsschübe“. Relevante sekundäre Endpunkte der Studie waren Krankheitsschübe (operationalisiert als Anteil schubfreier Patienten und jährliche Schubrate), Sehschärfe (Snellen-Chart), Fatigue (FACIT-Fatigue-Score), Schmerz (VAS), Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) und Verträglichkeit.

Studiendesign

Die SAKuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit paralleler Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 1:1 (Satralizumab oder Placebo), stratifiziert nach jährlicher Schubrate zu Studienbeginn und geografischer Region. In der doppelt verblindeten Studienphase erhielten die Patienten Satralizumab oder Placebo, jeweils in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie. Nach Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes folgte eine Open-Label-Phase (OLE, Open label extension), in dem alle Patienten Satralizumab in Kombination mit einer immunsupprimierenden Therapie erhielten. Die OLE ist somit eine Studienphase mit geringerer Evidenzstufe als eine RCT (einarmige Studie, Evidenzstufe IV). Daher werden nur die Ergebnisse der doppelt verblindeten Studienphase dargestellt. Das Studiendesign der SAKuraSky ist in Abbildung 4-3 schematisch gezeigt.

Die Beobachtungszeit der Patienten in der Studie war abhängig vom Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes und damit patientenindividuell unterschiedlich, sodass für die überwiegenden Endpunkte zeitadjustierte Analysen durchgeführt wurden.

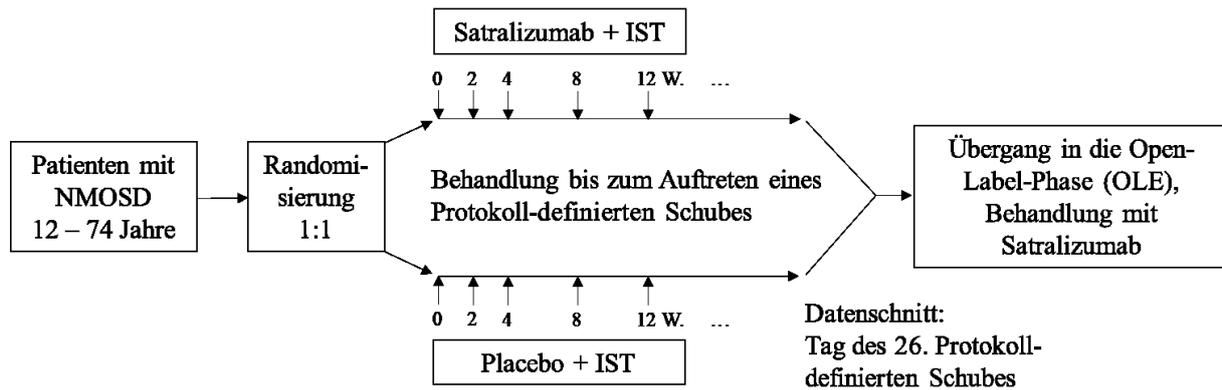


Abbildung 4-3: Studiendesign SAKuraSky (BN40898)

Datenschnitte

Der Datenschnitt der Studie war wie im Studienprotokoll präspezifiziert am Tag, an dem der 26. Protokoll-definierte Schub auftrat (06.06.2018). Damit endete die für die Nutzenbewertung relevante doppelt verblindete Studienphase. Die Darstellung sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Ein weiterer Datenschnitt, ausschließlich bezogen auf die Verträglichkeit, erfolgte am 07.06.2019 auf Anforderung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Die Darstellung der Verträglichkeitsendpunkte beruht auf diesem Datenschnitt. Es sind alle UE erfasst, die in der doppelt verblindeten Studienphase bis zu diesem Datenschnitt aufgetreten sind.

Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 18.02.2020 ausschließlich für Publikationszwecke. Dieser Datenschnitt war weder im Studienprotokoll präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde gefordert und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Satralizumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SAkuraStar (BN40900)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraSky (BN40898)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sowohl die SAkuraStar als auch die SAkuraSky sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studien mit paralleler Gruppeneinteilung. Die Randomisierung wurde computergestützt mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem und somit adäquat durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkt-Kategorien in den eingeschlossenen RCT mit Satralizumab

Studie	Morbidität					
	Krankheits-schübe	Sehschärfe	Fatigue	Schmerz	Fortschreiten der Behinderung	Gesundheits-zustand
SAkuraStar (BN40900)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SAkuraSky (BN40898)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Verträglichkeit		Mortalität	
SAkuraStar (BN40900)	ja		ja		ja	
SAkuraSky (BN40898)	ja		ja		ja	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von speziellem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Krankheitsschübe – RCT

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunkts „Krankheitsschübe“

Studie	Operationalisierung
SAkuraStar (BN40900)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Krankheitsschübe“ basiert auf folgenden Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelt verblindeten Studienphase (primärer Endpunkt) • Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub • Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe) <p>Instrument und klinische Relevanz: Als Krankheitsschub wurde das Neuauftreten oder die Verschlechterung neurologischer Symptome mit Bezug zur NMOSD definiert. Die Symptome mussten für mehr als 24 Stunden anhalten und durften keiner anderen klinischen Ursache zuzuordnen sein (beispielsweise Fieber, Infektion, Verletzung, Stimmungsschwankungen oder unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit der Medikation). Einem Schub mussten mindestens 30 Tage mit stabilem neurologischem Status vorangegangen sein, um als neuer Schub gewertet zu werden.</p> <p>Als <u>Protokoll-definierter Schub</u> gilt ein Schub, bei dem der festgestellte Schub durch ein unabhängiges Expertenkomitee (klinisches Endpunkt-Komitee) verifiziert wird, gemäß der folgenden Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anstieg um mindestens einen Punkt im EDSS (oder um zwei Punkte, wenn der EDSS-Ausgangswert gleich null war) oder ○ Anstieg um mindestens zwei Punkte in einer FSS-Domäne oder ○ Anstieg um mindestens einen Punkt in mindestens zwei FSS-Domänen bei einem Ausgangswert von ≥ 1 oder ○ Anstieg um mindestens einen Punkt im FSS eines Auges bei einem Ausgangswert für dieses Auge von ≥ 1. <p>Die Bezugsgröße für die Veränderung war jeweils der letzte erhobene EDSS/FSS-Wert. Eine Veränderung im FSS musste mindestens eines der folgenden Funktionssysteme betreffen: pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase oder visuelles System (einzelnes Auge).</p> <p>Um als Protokoll-definierter Schub gewertet zu werden, durften zwischen dem Bericht des Patienten über das Auftreten entsprechender Symptome und der EDSS/FSS-Bestimmung höchstens sieben Tage liegen.</p> <p><u>Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die <u>Zeit bis zum Auftreten eines Schubes (Time-to-Event-Analyse)</u> wurde mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ analysiert. Angegeben werden die Zahl der Patienten mit Ereignis, die Zahl der Patienten mit Zensurierung und die Zeit bis zum Ereignis (erstes Quartil und Median, jeweils mit 95%-KI) in jeder Behandlungsgruppe sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests und die HR mit 95%-KI. Zur grafischen Darstellung dienen Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko zu mehreren Zeitpunkten. • Der <u>Anteil Patienten ohne Schub</u> während der doppelt verblindeten Studienphase wurde mittels logistischer Regression mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ analysiert. Angegeben werden Odds Ratio (OR), Risikodifferenz (RD), Relatives Risiko (RR) sowie der p-Wert des Wald-Tests. • Die <u>jährliche Schubrate</u> wurde für jeden Studienarm berechnet als die Gesamtzahl der Schübe aller Patienten dividiert durch die Gesamtzahl der Patientenjahre mit Exposition.

Studie	Operationalisierung
	<p>Grundlage sind für jeden Patienten der erste Protokoll-definierte Schub und der Zeitpunkt des Ereignisses bzw. der Zensierung. Die Analyse erfolgte mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Modells mit dem Faktor Behandlung und den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“. Log (Zeit in der Studie [in Jahren]) wurde als Offset-Variable genutzt. Angegeben werden das Ratenverhältnis (Rate Ratio) und der p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Kontinuierlich während des gesamten doppelt verblindeten Studienzeitraums (Visiten nach Auftreten eines Schubes oder anlässlich der EDSS/FSS-Bestimmung in einer geplanten Visite)</p> <p>Imputation und Zensierung: Die Analysepopulation umfasst die Population gemäß Anwendungsgebiet von Satralizumab (NMOSD-Patienten, AQP4-AK-positiv) nach dem ITT-Prinzip. Für alle Patienten liegen Daten vor.</p> <p>Patienten ohne Protokoll-definierten Schub wurden, wenn nicht anders angegeben, am Ende der doppelt verblindeten Studienphase zensiert. Diese Phase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. Patienten mit Protokoll-definiertem Schub wurden zensiert, wenn die EDSS/FSS-Bestimmung nicht innerhalb von sieben Tagen nach dem Bericht des Patienten über das Auftreten der Symptome erfolgte.</p> <p>Datenschnitt: 12.10.2018</p>
SAkuraSky (BN40898)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Krankheitsschübe“ basiert auf den oben gelisteten Analysen.</p> <p>Instrument und klinische Relevanz: Wie SAKuraStar (siehe oben) mit folgenden Unterschieden: Stratifizierungsfaktoren: „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“</p> <p>Erhebungszeitpunkte: wie SAKuraStar (siehe oben)</p> <p>Imputation und Zensierung: Die Analysepopulation umfasst die Population gemäß Anwendungsgebiet von Satralizumab (NMOSD-Patienten, AQP4-AK-positiv) nach dem ITT-Prinzip. Für alle Patienten liegen Daten vor.</p> <p>Patienten ohne Protokoll-definierten Schub wurden entweder am Ende der doppelt verblindeten Studienphase, bei Behandlungswechsel / Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines Schubes (je nachdem, was zuerst eintrat) zensiert. Die doppelt verblindete Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. Für den primären Endpunkt (Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes) wurden auch Patienten mit Protokoll-definiertem Schub zensiert, wenn die EDSS/FSS-Bestimmung nicht innerhalb von sieben Tagen nach dem Bericht des Patienten über das Auftreten der Symptome erfolgte.</p> <p>Datenschnitt: 06.06.2018</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitsschübe“ in RCT mit Satralizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SAkuraStar (BN40900)						
Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraSky (BN40898)						
Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die SAkuraStar als auch für die SAkuraSky als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analysen basieren auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in den Analysen erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für beide Studien auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

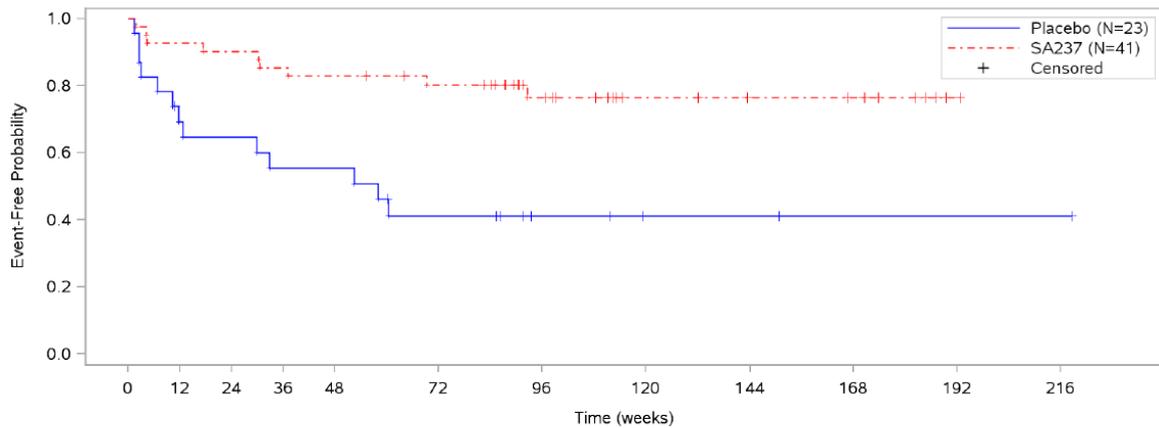
SAkuraStar (BN40900)

Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes

Tabelle 4-14: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ aus SAkuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab				Placebo				Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event Q1 [95%-KI] Median [95%-KI]	Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event Q1 [95%-KI] Median [95%-KI]	p-Wert ^a	Hazard Ratio ^b [95%-KI]
Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes									
41 (100,0)	9 (22,0)	32 (78,0)	n.b. [30,3; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.]	23 (100,0)	13 (56,5)	10 (43,5)	10,3 [1,4; 32,9] 58,0 [11,7; n.b.]	0,0014	0,26 [0,11; 0,63]
^a p-Wert des Log-Rank-Tests. ^b Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“									
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Pat.: Patienten; Q1: erstes Quartil; Zens.: Zensierung; Quelle: Anhang 4-G									

POPULATION: AQP4 Positive Population
ENDPOINT: Time to First Relapse, Protocol Defined Relapse
MODEL: --
STUDY: BN40900
Kaplan-Meier plot of time to first event (weeks)



Patients at risk											
Placebo	23	15	14	12	12	8	4	2	2	1	1
SA237	41	38	37	35	34	31	20	11	9	8	1
Patients censored											
Placebo	0	1	1	1	1	2	6	8	8	9	9
SA237	0	0	0	0	0	2	12	21	23	24	31

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Anteil Patienten ohne Schub

Tabelle 4-15: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab		Placebo		Satralizumab vs. Placebo			
Anzahl Pat. n (%)	Pat. ohne Schub n (%)	Anzahl Pat. n (%)	Pat. ohne Schub n (%)	OR [95-%-KI]	RD [95-%-KI]	RR ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub							
41 (100,0)	32 (78,0)	23 (100,0)	10 (43,5)	4,94 [1,58; 15,41]	0,343 [0,103; 0,583]	1,78 [1,09; 2,92]	0,0219
^a Log-binomiales Regressionsmodell mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ ^b p-Wert des Wald-Tests.							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.i.; nicht interpretierbar Quelle: Anhang 4-G							

Jährliche Schubrate

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)“ aus SAKuraStar (BN4900) mit Satralizumab

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. n (%)	Anzahl Schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95-%-KI] adjustierte jährliche Schubrate [95-%-KI]	Anzahl Pat. n (%)	Anzahl Schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95-%-KI] adjustierte jährliche Schubrate [95-%-KI]	Rate Ratio ^a [95-%-KI]	p-Wert ^b
Jährliche Schubrate, Protokoll-definierte Schübe							
41 (100,0)	9 / 79,26	0,114 [0,052; 0,216] 0,271 [0,077; 0,96]	23 (100,0)	13 / 25,16	0,517 [0,275; 0,884] 2,85 [0,792; 10,258]	0,095 [0,019; 0,475]	0,0092
^a Negativ-Binomiales Regressionsmodell mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ ^b p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests.							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patienten; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Krankheitsschübe“ aus SAKuraStar

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ zeigt sich unter Satralizumab als Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Schubrisikos um 74 % (Tabelle 4-14, Kaplan-Meier-Kurve: Abbildung 4-4). Der Anteil an Patienten ohne Protokoll-definierten Schub zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Satralizumab (Tabelle 4-15). Die jährliche Schubrate reduzierte sich um 90,5 % (Tabelle 4-16).

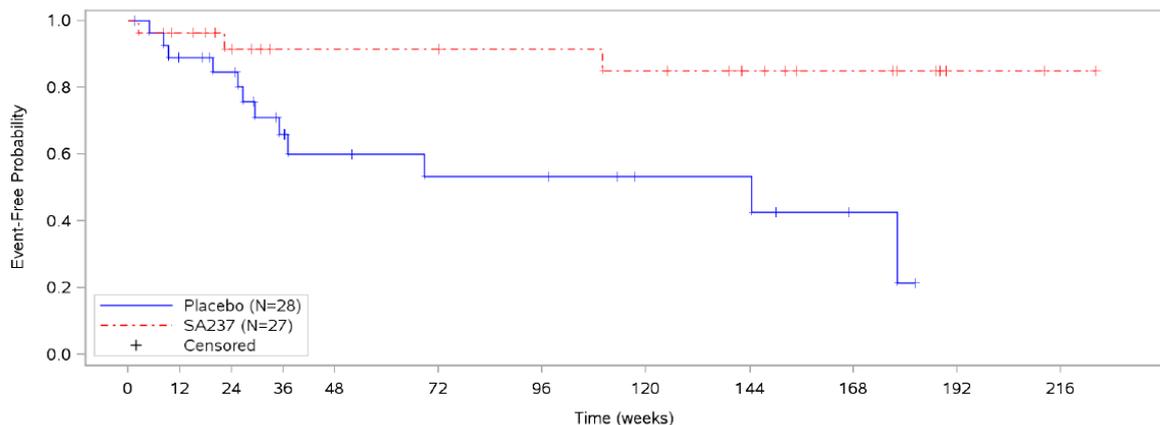
SAkuraSky (BN40898)

Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes

Tabelle 4-17: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ aus SAkuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST				Placebo + IST				Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event Q1 [95-%-KI] Median [95-%-KI]	Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event Q1 [95-%-KI] Median [95-%-KI]	p-Wert ^a	Hazard Ratio ^b [95-%-KI]
Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes									
27 (100,0)	3 (11,1)	24 (88,9)	n.b. [22,3; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.]	28 (100,0)	12 (42,9)	16 (57,1)	29,4 [8,1; 68,7] 144,3 [29,4; n.b.]	0,0086	0,21 [0,06; 0,75]
^a p-Wert des Log-Rank-Tests. ^b Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“									
Abkürzungen: IST: Immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Pat.: Patienten; Q1: erstes Quartil; Zens.: Zensurierung; Quelle: Anhang 4-G									

POPULATION: AQP4 Positive Population
 ENDPOINT: Time to First Relapse, Protocol Defined Relapse
 MODEL: --
 STUDY: BN40898
 Kaplan-Meier plot of time to first event (weeks)



	0	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216
Patients at risk												
Placebo	28	23	20	13	10	8	8	5	5	2	NE	NE
SA237	27	24	19	15	15	15	14	13	10	7	2	1
Patients censored												
Placebo	0	2	4	7	9	10	10	13	13	15	NE	NE
SA237	0	2	6	10	10	10	11	11	14	17	22	23

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für „Krankheitsschübe: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ aus SAkuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Anteil Patienten ohne Schub

Tabelle 4-18: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST		Placebo + IST		Satralizumab + IST vs. Placebo + IST			
Anzahl Pat. n (%)	Pat. ohne Schub n (%)	Anzahl Pat. n (%)	Pat. ohne Schub n (%)	OR [95%-KI]	RD [95%-KI]	RR ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub							
27 (100,0)	24 (88,9)	28 (100,0)	16 (57,1)	6,15 [1,48; 25,52]	n.i. [n.i.; n.i.] ^c	n.i. [n.i.; n.i.] ^c	n.i. ^c
^a Log-binomiales Regressionsmodell mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“ ^b p-Wert des Wald-Tests. ^c Konvergenzprobleme. Die Ergebnisse sind nicht interpretierbar.							
Abkürzungen: IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; n.i.: nicht interpretierbar Quelle: Anhang 4-G							

Jährliche Schubrate

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Krankheitsschübe: Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST			Placebo + IST			Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. n (%)	Anzahl Schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95%-KI] adjustierte jährliche Schubrate [95%-KI]	Anzahl Pat. n (%)	Anzahl Schübe / Patienten-jahre	Jährliche Schubrate [95%-KI] adjustierte jährliche Schubrate [95%-KI]	Rate Ratio ^a [95%-KI]	p-Wert ^b
Jährliche Schubrate, Protokoll-definierte Schübe							
27 (100,0)	3 / 50,44	0,059 [0,012; 0,174] 0,063 [0,018; 0,228]	28 (100,0)	12 / 32,12	0,374 [0,193; 0,653] 0,52 [0,18; 1,5]	0,122 [0,027; 0,546]	0,0039
^a Negativ-Binomiales Regressionsmodell mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“ ^b p-Wert des Likelihood-Ratio-Tests.							
Abkürzungen: IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; Pat.: Patienten; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Krankheitsschübe“ aus SAKuraSky

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ zeigt sich unter Satralizumab in Kombination mit immunsupprimierender Therapie eine statistisch signifikante Reduktion des Schubrisikos um 79 % (Tabelle 4-17). Der Anteil an Patienten ohne Protokoll-definierten Schub zeigt einen numerischen Vorteil von Satralizumab (bezogen auf das Odds Ratio) (Tabelle 4-18). Die jährliche Schubrate reduzierte sich statistisch signifikant um 87,8 % (Tabelle 4-19).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Fortschreiten der Behinderung – RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Fortschreiten der Behinderung“

Studie	Operationalisierung
SAkuraStar (BN40900)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Fortschreiten der Behinderung“ beruht auf folgenden Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur EDSS-Progression (Verschlechterung im EDSS-Score um ≥ 2 Punkte bei Ausgangswert 0, um ≥ 1 Punkt bei Ausgangswert bis 5 und um $\geq 0,5$ Punkte bei Ausgangswert über 5) • Veränderung vom Ausgangswert im EDSS-Score (im Anhang 4-G) • Veränderung vom Ausgangswert im FSS (im Anhang 4-G) • Veränderung vom Ausgangswert im T25W <p>Instrument und klinische Relevanz:</p> <p>EDSS: Der EDSS ist ein Instrument für den Schweregrad der Behinderung bei neurodegenerativen Erkrankungen. Die Ermittlung der EDSS-Werte beruht auf der neurologischen Untersuchung von sieben Funktionssystemen (pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase, visuelles System, Gehfähigkeit). Je nach Ausmaß der Einschränkungen in diesen Funktionssystemen wird auf einer Ordinalskala ein EDSS-Wert von 0 (keine Behinderung), 1 oder in Abstufungen von 0,5 Punkten bis 10 (Tod) bestimmt.</p> <p>Als <u>Analyse zum EDSS</u> ist die EDSS-Progression dargestellt als Zeit bis zur Verschlechterung des EDSS-Scores um den klinisch relevanten Schwellenwert. Die einzelnen Abstufungen des EDSS sind nicht äquidistant, sodass in der dargestellten Analyse je nach Baseline-Wert unterschiedliche Veränderungen des EDSS als klinisch relevante Krankheitsprogression angesehen werden: Verschlechterung im EDSS-Score um ≥ 2 Punkte bei Ausgangswert 0, um ≥ 1 Punkt bei Ausgangswert bis 5 und um $\geq 0,5$ Punkte bei Ausgangswert über 5. Die Analyse erfolgte mit Hilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“. Angegeben werden die Zahl der Patienten mit Ereignis, die Zahl der Patienten mit Zensurierung und die Zeit bis zum Ereignis (erstes Quartil und Median, jeweils mit 95%-KI) in jeder Behandlungsgruppe sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests und die HR mit 95%-KI. Zur grafischen Darstellung dienen Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten).</p> <p>T25W: Mit dem standardisierten und etablierten Instrument T25W wird die Zeit (in Sekunden) gemessen, in der die Patienten die Wegstrecke von 25 Fuß so schnell wie möglich zurücklegen; für die Analysen wird der Kehrwert (1/Zeit) verwendet. Mit dem T25W werden die Mobilität und das Gehvermögen erfasst und damit Aussagen über die körperliche Funktionalität getroffen. Als klinisch relevanter Schwellenwert ist eine Veränderung um $\geq 20\%$ anerkannt. Für den T25W werden folgende Analysen dargestellt: Veränderung vom Ausgangswert (MMRM-Analyse), deskriptive Darstellung der Werte für jeden Erhebungszeitpunkt, grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zu Studienbeginn, alle 24 Wochen sowie ggf. in einer gesonderten Visite, wenn ein Schub auftrat.</p> <p>Zensurierung: Eine Zensurierung erfolgte zum Ende der doppelt verblindeten Studienphase.</p> <p>Datenschnitt: 12.10.2018</p>
SAkuraSky (BN40898)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Fortschreiten der Behinderung“ beruht auf folgender EDSS-basierter Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur EDSS-Progression (Verschlechterung im EDSS-Score um ≥ 2 Punkte bei Ausgangswert 0, um ≥ 1 Punkt bei Ausgangswert bis 5 und um $\geq 0,5$ Punkte bei Ausgangswert über 5) • Veränderung vom Ausgangswert im EDSS-Score (im Anhang 4-G) • Veränderung vom Ausgangswert im FSS (im Anhang 4-G) <p>Instrument und klinische Relevanz:</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>EDSS: wie SAKuraStar (siehe oben) mit folgenden Unterschieden: Stratifizierungsfaktoren: „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“ Erhebungszeitpunkte: Zu Studienbeginn, alle 24 Wochen sowie ggf. in einer gesonderten Visite, wenn ein Schub auftrat. Imputation und Zensierung: Nicht vorliegende Werte wurden nicht imputiert. In der Analyse zur Zeit bis zur EDSS-Progression erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten EDSS-Bestimmung in der doppelt verblindeten Studienphase oder, wenn in der doppelt verblindeten Studienphase keine EDSS-Bestimmung vorgenommen wurde, zum Zeitpunkt der Randomisierung. Ansonsten erfolgte eine Zensierung entweder am Ende der doppelt verblindeten Studienphase, bei Behandlungswechsel, Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines klinischen Schubes (je nachdem, was zuerst eintrat). Datenschnitt: 06.06.2018</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fortschreiten der Behinderung“ in RCT mit Satralizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EDSS						
SAkuraStar (BN40900)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraSky (BN40898)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
T25W						
SAkuraStar (BN40900)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die SAKuraStar als auch für die SAKuraSky als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der

Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Analyse des EDSS liegen keine sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt T25W (nur in SAKuraStar) wurde nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes erhoben; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

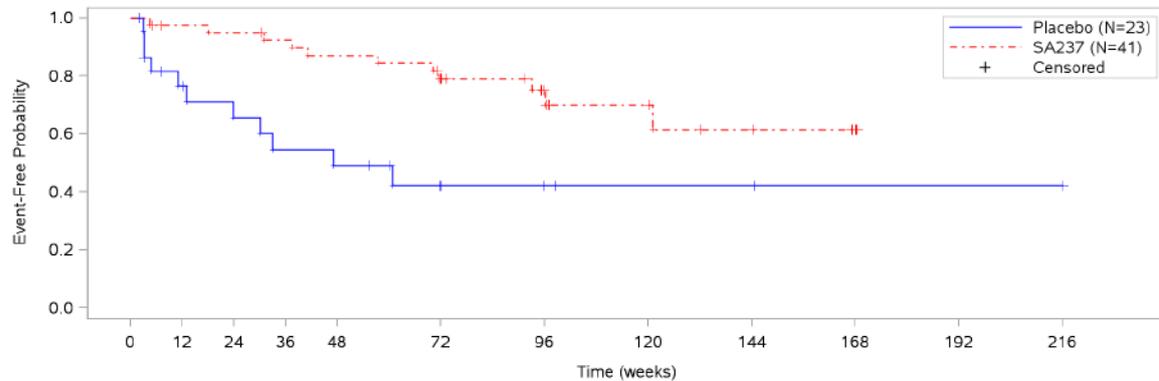
SAKuraStar (BN40900)

Zeit bis zur EDSS-Progression

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Fortschreiten der Behinderung: Zeit bis zur EDSS-Progression“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab				Placebo				Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event Q1 [95%-KI] Median [95%-KI]	Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event Q1 [95%-KI] Median [95%-KI]	p-Wert ^a	Hazard Ratio ^b [95%-KI]
Zeit bis zur EDSS-Progression (Verschlechterung im EDSS-Score um ≥ 2 Punkte bei Ausgangswert 0, um ≥ 1 Punkt bei Ausgangswert bis 5 und um $\geq 0,5$ Punkte bei Ausgangswert über 5)									
41 (100,0)	11 (26,8)	30 (73,2)	96,1 [37,4; n.b.] n.b. [121,0; n.b.]	23 (100,0)	11 (47,8)	12 (52,2)	13,0 [3,0; 33,0] 47,1 [13,0; n.b.]	0,0124	0,34 [0,14; 0,82]
^a p-Wert des Log-Rank-Tests.									
^b Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“									
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Pat.: Patienten; Q1: erstes Quartil; Zens.: Zensierung; Quelle: Anhang 4-G									

POPULATION: AQP4 Positive Population
ENDPOINT: Time to First Worsening, Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score
MODEL: --
STUDY: BN40900
Kaplan-Meier plot of time to first worsening (weeks)



Patients at risk											
Placebo	23	15	12	10	9	5	3	2	2	1	1
SA237	41	38	37	35	33	26	15	9	6	3	1
Patients censored											
Placebo	0	3	4	4	4	7	9	10	10	11	11
SA237	0	2	2	3	3	8	17	22	24	27	NE

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für „Fortschreiten der Behinderung: Zeit bis zur EDSS-Progression aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Veränderung vom Ausgangswert im T25W

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Fortschreiten der Behinderung: Veränderung vom Ausgangswert im T25W“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95%-KI]	SMD [95%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert im T25W							
41/41	37	0,01 (0,01)	23/22	14	0,01 (0,01)	0,00 (0,01) [-0,02; 0,02]	-0,10 [-0,72; 0,51]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; T25W: Timed 25-Foot Walk; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Fortschreiten der Behinderung“ aus SAKuraStar

Für den Endpunkt „Zeit bis zur EDSS-Progression“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Satralizumab (Tabelle 4-22; Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4-6).

Deskriptive Analysen, eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs sowie die Veränderung vom Ausgangswert in den einzelnen FSS-Skalen befinden sich in Anhang 4-G.

Für den Endpunkt „Veränderung vom Ausgangswert im T25W-Score“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Studienarmen (Tabelle 4-23). Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

SAkuraSky (BN40898)

Zeit bis zur EDSS-Progression

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Fortschreiten der Behinderung: Zeit bis zur EDSS-Progression“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST				Placebo + IST				Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event Q1 [95-%-KI] Median [95-%-KI]	Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Zeit bis zum Event Q1 [95-%-KI] Median [95-%-KI]	p-Wert ^a	Hazard Ratio ^b [95-%-KI]
Zeit bis zur EDSS-Progression (Verschlechterung im EDSS-Score um ≥ 2 Punkte bei Ausgangswert 0, um ≥ 1 Punkt bei Ausgangswert bis 5 und um $\geq 0,5$ Punkte bei Ausgangswert über 5)									
27 (100,0)	5 (18,5)	22 (81,5)	n.b. [22,4; n.b.] n.b. [n.b.; n.b.]	27 (96,4)	11 (40,7)	16 (59,3)	23,1 [5,3; 113,4] 113,4 [23,1; 178,6]	0,0529	0,36 [0,12; 1,06]
^a p-Wert des Log-Rank-Tests.									
^b Stratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“									
Abkürzungen: EDSS: Expanded Disability Status Scale; IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Pat.: Patienten; Q1: erstes Quartil; Zens.: Zensierung; Quelle: Anhang 4-G									

POPULATION: AQP4 Positive Population

ENDPOINT: Time to First Worsening, Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score

MODEL: --

STUDY: BN40898

Kaplan-Meier plot of time to first worsening (weeks)

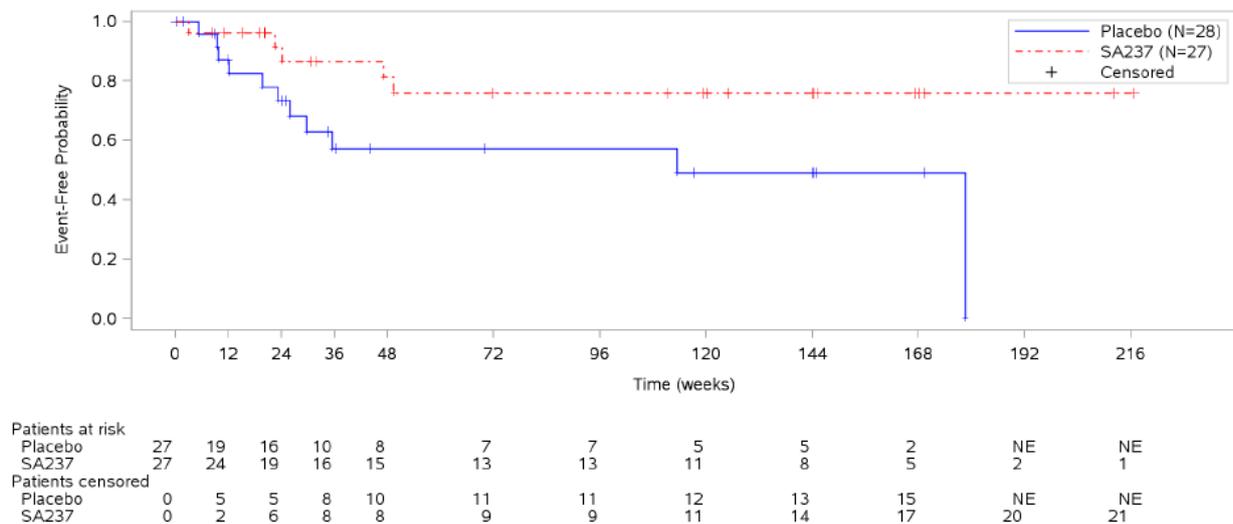


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für „Fortschreiten der Behinderung: Zeit bis zur EDSS-Progression aus SakuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Beschreibung der Ergebnisse für „Fortschreiten der Behinderung“ aus SakuraSky

Für den Endpunkt „Zeit bis zur EDSS-Progression“ zeigt sich ein numerischer Vorteil von Satralizumab (Tabelle 4-24; Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4-7).

Deskriptive Analysen, eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs sowie die Veränderung vom Ausgangswert in den einzelnen FSS-Skalen befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.3 Sehschärfe – RCT

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts „Sehschärfe“

Studie	Operationalisierung
SAkuraStar (BN40900)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Sehschärfe“ basiert auf folgender Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest <p>Instrument und klinische Relevanz: Der Snellen-Sehtest ist eine Sehtafel mit in Reihen angeordneten Zeichen, mit der in etablierter und standardisierter Weise die Sehschärfe für jedes Auge einzeln bestimmt wird. Die Ergebnisse des Snellen-Sehtests wurden in den Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (Logarithm of the Minimum Angle of Resolution, logMAR) umgerechnet. Kleine Werte bedeuten eine bessere Sehschärfe. Die Analyse erfolgte mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie der Baseline-Wert als Kovariaten. Im Modell wurde für die Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ adjustiert. Für jede Behandlungsgruppe sind der Kleinste-Quadrate-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt, für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95-%-KI sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95-%-KI. Zudem wird als deskriptive Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt der Mittelwert des logMAR mit Standardabweichung gezeigt sowie der Mittelwert des logMAR mit 95-%-KI für jeden Erhebungszeitpunkt im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zu Studienbeginn sowie alle 24 Wochen.</p> <p>Imputation und Zensierung: Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Für die Analyse wurde nur die doppelt verblindete Studienphase berücksichtigt. Um Konvergenzprobleme zu vermeiden, wurden analog zum CSR nur Visiten bis Woche 144 in die MMRM-Analyse einbezogen.</p> <p>Datenschnitt: 12.10.2018</p>
SAkuraSky (BN40898)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Sehschärfe“ basiert auf der oben gelisteten Analyse.</p> <p>Instrument und klinische Relevanz: <u>Snellen-Sehtest:</u> wie SAkuraStar (siehe oben) mit folgenden Unterschieden: Stratifizierungsfaktoren: „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Erhebungszeitpunkte: Zu Studienbeginn, alle 24 Wochen sowie ggf. in einer gesonderten Visite, wenn ein Schub auftrat.</p> <p>Imputation und Zensierung: siehe SAkuraStar</p> <p>Datenschnitt: 06.06.2018</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sehschärfe“ in RCT mit Satralizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Snellen-Sehtest						
SAkuraStar (BN40900)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraSky (BN40898)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die SAkuraStar als auch für die SAkuraSky als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie sowie ggf. in einer gesonderten Visite, wenn ein Schub auftrat erhoben und es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SAkuraStar (BN40900)**Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Sehschärfe: Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest“ aus SAkuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95%-KI]	SMD [95%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest, rechtes Auge							
41/41	41	n.b.	23/23	23	n.b.	n.b.	n.b.
Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest, linkes Auge							
41/41	41	n.b.	23/23	23	n.b.	n.b.	n.b.
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Sehschärfe“ aus SAkuraStar

Die „Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest“ wurde am linken und rechten Auge erhoben. Die erhobenen Daten waren im MMRM nicht berechenbar (Tabelle 4-27). Deskriptive Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

SAkuraSky (BN40898)**Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest**

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Sehschärfe: Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest“ aus SAkuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST			Placebo + IST			Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95%-KI]	SMD [95%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest, rechtes Auge							
27/27	25	0,05 (0,05)	28/28	24	0,04 (0,05)	0,01 (0,07) [-0,14; 0,15]	0,02 [-0,54; 0,58]
Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest, linkes Auge							
27/27	25	0,13 (0,08)	28/28	24	0,03 (0,09)	0,10 (0,12) [-0,14; 0,35]	0,25 [-0,32; 0,81]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung vom Ausgangswert; gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MW: Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Sehschärfe“ aus SAkuraSky

Die „Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest“ wurde am linken und am rechten Auge erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-28). Deskriptive Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.4 Fatigue – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue“

Studie	Operationalisierung
SAkuraStar (BN40900)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Fatigue“ beruht auf folgender Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score <p>Instrument und klinische Relevanz: Der Fragebogen FACIT ist ein etablierter und validierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen wie Krebs, Rheumatoide Arthritis und MS. Die symptomspezifische Komponente FACIT-Fatigue umfasst 13 Fragen, mit denen die Patienten das Ausmaß der Fatigue und die Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in den vorangegangenen sieben Tagen selbst einschätzen, jeweils auf einer Skala von 0 bis 4. Der Gesamtwert für den FACIT-Fatigue-Score liegt zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität anzeigen.</p> <p>Zur Analyse des Endpunktes wurde die Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) bestimmt, mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie der Baseline-Wert als Kovariaten. Im Modell wurde für die Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ adjustiert. Für jede Behandlungsgruppe sind der Kleinste-Quadrat-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt, für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95%-KI sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95%-KI. Zudem wird als deskriptive Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt der Mittelwert des FACIT-Fatigue-Scores mit Standardabweichung gezeigt sowie der Mittelwert des FACIT-Fatigue-Scores mit 95%-KI für jeden Erhebungszeitpunkt im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zu Studienbeginn sowie alle 24 Wochen.</p> <p>Imputation und Zensierung: Der FACIT-Fatigue-Fragebogen galt als nicht beantwortet, wenn für weniger als sieben Fragen Antworten vorlagen. Wenn sieben oder mehr Fragen beantwortet wurden, wurde der Gesamt-FACIT-Fatigue-Score als Mittelwert der vorliegenden Antworten multipliziert mit 13 berechnet.</p> <p>Nicht vorliegende FACIT-Fatigue-Scores wurden nicht imputiert.</p> <p>Für die Analyse wurde nur die doppelt verblindete Studienphase berücksichtigt. Um Konvergenzprobleme zu vermeiden, wurden analog zum CSR nur Visiten bis Woche 144 in die MMRM-Analyse einbezogen.</p> <p>Datenschnitt: 12.10.2018</p>
SAkuraSky (BN40898)	<p>Wie SAkuraStar (siehe oben) mit folgenden Unterschieden:</p> <p><u>Stratifizierungsfaktoren:</u> „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“</p> <p>Datenschnitt: 06.06.2018</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit Satralizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SAkuraStar (BN40900)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
SAkuraSky (BN40898)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die SAkuraStar als auch für die SAkuraSky als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SAkuraStar (BN40900)**Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score**

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Fatigue: Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95-%-KI]	SMD [95-%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score							
41/40	36	7,87 (2,36)	23/23	14	2,46 (2,97)	5,41 (3,06) [-0,79; 11,61]	0,55 [-0,08; 1,17]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Fatigue“ aus SAKuraStar

Für den Endpunkt „FACIT-Fatigue-Score“ zeigt sich hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert im Vergleich beider Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-31). Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

SAkuraSky (BN40898)**Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score**

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Fatigue: Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST			Placebo + IST			Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95-%-KI]	SMD [95-%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score							
27/27	19	-0,52 (1,03)	28/28	19	2,75 (1,22)	-3,27 (1,61) [-6,63; 0,10]	-0,64 [-1,30; 0,01]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung vom Ausgangswert; gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Fatigue“ aus SAKURA Sky

Für den Endpunkt „FACIT-Fatigue-Score“ zeigt sich hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert im Vergleich beider Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-32). Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.5 Schmerz – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz“

Studie	Operationalisierung
SAkuraStar (BN40900)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Schmerz“ beruht auf folgender Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz <p>Instrument und klinische Relevanz: Eine VAS ist ein geeignetes Instrument, um die vom Patienten empfundene Schmerzintensität zu messen. Die Patienten geben auf einer 100-mm-VAS die Schmerzintensität an, wobei höhere Werte stärkere Schmerzen anzeigen.</p> <p>Zur Analyse des Endpunktes wurde die Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) bestimmt, mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie der Baseline-Wert als Kovariaten. Im Modell wurde für die Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ adjustiert. Für jede Behandlungsgruppe sind der Kleinste-Quadrate-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt, für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95%-KI sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95%-KI. Zudem wird als deskriptive Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt der Mittelwert des VAS-Scores für Schmerz mit Standardabweichung gezeigt sowie der Mittelwert des VAS-Scores für Schmerz mit 95%-KI für jeden Erhebungszeitpunkt im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zu Studienbeginn sowie alle 24 Wochen.</p> <p>Imputation und Zensierung: Nicht vorliegende VAS-Scores für Schmerz wurden nicht imputiert. Für die Analyse wurde nur die doppelt verblindete Studienphase berücksichtigt. Um Konvergenzprobleme zu vermeiden, wurden analog zum CSR nur Visiten bis Woche 144 in die MMRM-Analyse einbezogen.</p> <p>Datenschnitt: 12.10.2018</p>
SAkuraSky (BN40898)	<p>Wie SAkuraStar (siehe oben) mit folgenden Unterschieden:</p> <p><u>Stratifizierungsfaktoren:</u> „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“.</p> <p>Datenschnitt: 06.06.2018</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit Satralizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SAkuraStar (BN40900)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
SAkuraSky (BN40898)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die SAkuraStar als auch für die SAkuraSky als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SAkuraStar (BN40900)***Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz***

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Schmerz: Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz“ aus SAkuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95-%-KI]	SMD [95-%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz							
41/40	36	4,46 (7,06)	23/23	14	-2,19 (8,55)	6,65 (9,04) [-11,59; 24,90]	0,23 [-0,39; 0,85]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Schmerz“ aus SAkuraStar

Für die mittels VAS-Score erhobene Veränderung im Endpunkt „Schmerz“ zeigt sich im Vergleich beider Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-35). Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

SAkuraSky (BN40898)***Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz***

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Schmerz: Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz“ aus SAkuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST			Placebo + IST			Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95-%-KI]	SMD [95-%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz							
27/27	19	6,09 (4,01)	28/28	19	-2,36 (4,73)	8,45 (6,23) [-4,24; 21,14]	0,43 [-0,21; 1,07]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Schmerz“ aus SAKURA Sky

Für die mittels VAS-Score erhobene Veränderung im Endpunkt „Schmerz“ zeigt sich im Vergleich beider Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-36). Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.6 Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand“

Studie	Operationalisierung
SAkuraStar (BN40900)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Gesundheitszustand“ beruht auf folgender Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS <p>Instrument und klinische Relevanz: Die VAS des Lebensqualitäts-Fragebogens EQ-5D ist ein akzeptiertes Instrument zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Sie umfasst einen Wertebereich von 0 (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand).</p> <p>Zur Analyse des Endpunktes wurde die Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) bestimmt, mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie der Baseline-Wert als Kovariaten. Im Modell wurde für die Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ adjustiert. Für jede Behandlungsgruppe sind der Kleinste-Quadrate-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt, für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95%-KI sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95%-KI. Zudem wird als deskriptive Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt der Mittelwert des EQ-5D-VAS mit Standardabweichung gezeigt sowie der Mittelwert des EQ-5D-VAS mit 95%-KI für jeden Erhebungszeitpunkt im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zu Studienbeginn sowie alle 24 Wochen.</p> <p>Imputation und Zensierung: Nicht vorliegende Werte wurden nicht imputiert. Für die Analyse wurde nur die doppelt verblindete Studienphase berücksichtigt. Um Konvergenzprobleme zu vermeiden, wurden analog zum CSR nur Visiten bis Woche 144 in die MMRM-Analyse einbezogen.</p> <p>Datenschnitt: 12.10.2018</p>
SAkuraSky (BN40898)	<p>Wie SAkuraStar (siehe oben) mit folgenden Unterschieden:</p> <p><u>Stratifizierungsfaktoren:</u> „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“.</p> <p>Datenschnitt: 06.06.2018</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ in RCT mit Satralizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SAkuraStar (BN40900)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
SAkuraSky (BN40898)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die SAkuraStar als auch für die SAkuraSky als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SAkuraStar (BN40900)***Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS***

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Gesundheitszustand: Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95%-KI]	SMD [95%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS							
41/40	36	-0,86 (4,09)	23/22	13	1,83 (6,69)	-2,70 (7,31) [-17,41; 12,01]	-0,12 [-0,75; 0,52]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL-5D; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Gesundheitszustand“ aus SAKuraStar

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D-VAS“ zeigt sich hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert im Vergleich beider Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-39). Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

SAkuraSky (BN40898)***Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS***

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Gesundheitszustand: Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST			Placebo + IST			Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95%-KI]	SMD [95%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS							
27/26	18	0,20 (3,05)	28/28	19	1,30 (3,73)	-1,10 (4,89) [-11,19; 8,98]	-0,07 [-0,72; 0,57]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert. ^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“. ^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL-5D; IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analogskala; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Gesundheitszustand“ aus SAKURA Sky

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand: EQ-5D-VAS“ zeigt sich hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert im Vergleich beider Studienarme kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-40). Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Studie	Operationalisierung
SAkuraStar (BN40900)	<p>Die Darstellung der Endpunkt-Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ beruht auf folgender Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 <p>Instrument und klinische Relevanz: Der generische Lebensqualitätsfragebogen Short Form 36 Version 2 (SF-36v2) ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur krankheitsunabhängigen Bestimmung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit acht Domänen und Zusammenfassung in eine körperliche (PCS, Physical Component Summary) und eine mentale Summenskala (MCS, Mental Component Summary). Die körperliche Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich aus den vier Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die mentale Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den vier Dimensionen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden.</p> <p>Zur Berechnung der Summenwerte wurde der Dimensionswert mit einem spezifischen Koeffizienten multipliziert und zu einem Skalenrohwert addiert, welcher anschließend in einen Wert von 0–100 transformiert wurde. Beide Skalen (PCS/MCS) umfassen somit den Wertebereich von 0 (schlechteste vorstellbare Lebensqualität) bis 100 (beste vorstellbare Lebensqualität). Negative Veränderungen bedeuten folglich eine Verschlechterung der Symptomatik.</p> <p>Zur Analyse des Endpunktes wurde die Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 (PCS, MCS und einzelne Dimensionen) mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) bestimmt, mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie der Baseline-Wert als Kovariaten. Im Modell wurde für die Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“ adjustiert. Für jede Behandlungsgruppe sind der Kleinste-Quadrate-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt, für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95%-KI sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95%-KI. Zudem wird als deskriptive Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt der Mittelwert von PCS, MCS und der einzelnen Domänen des SF-36 mit Standardabweichung gezeigt sowie für jeden Erhebungszeitpunkt der Mittelwert von PCS, MCS und der einzelnen Domänen des SF-36 mit 95%-KI im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte: Zu Studienbeginn sowie alle 24 Wochen.</p> <p>Imputation und Zensierung: Nicht vorliegende Werte wurden nicht imputiert. Für die Analyse wurde nur die doppelt verblindete Studienphase berücksichtigt. Um Konvergenzprobleme zu vermeiden, wurden analog zum CSR nur Visiten bis Woche 144 in die MMRM-Analyse einbezogen.</p> <p>Datenschnitt: 12.10.2018</p>
SAkuraSky (BN40898)	<p>Wie SAkuraStar (siehe oben) mit folgenden Unterschieden:</p> <p><u>Stratifizierungsfaktoren:</u> „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“</p> <p>Datenschnitt: 06.06.2018</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ in RCT mit Satralizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SAkuraStar (BN40900)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
SAkuraSky (BN40898)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die SAkuraStar als auch für die SAkuraSky als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SAkuraStar (BN40900)**Veränderung vom Ausgangswert im SF-36**

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung vom Ausgangswert im SF-36“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95%-KI]	SMD [95%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Körperliche Summenskala (PCS)							
41/41	37	5,84 (1,42)	23/23	14	7,39 (1,91)	-1,54 (2,03) [-5,64; 2,55]	-0,24 [-0,85; 0,38]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Mentale Summenskala (MCS)							
41/41	37	5,80 (1,79)	23/23	14	-6,04 (2,93)	11,84 (3,13) [5,38; 18,31]	1,17 [0,51; 1,83]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Vitalität							
41/41	37	7,73 (2,39)	23/23	14	2,51 (2,99)	5,23 (3,02) [-1,13; 11,58]	0,54 [-0,09; 1,16]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit							
41/41	37	7,07 (1,25)	23/23	14	6,24 (1,90)	0,83 (2,12) [-3,43; 5,10]	0,12 [-0,49; 0,74]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Körperliche Schmerzen							
41/41	37	3,09 (2,22)	23/23	14	2,42 (2,71)	0,67 (2,74) [-4,88; 6,22]	0,08 [-0,54; 0,69]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung							
41/41	37	4,46 (2,44)	23/23	14	5,54 (2,68)	-1,08 (2,70) [-6,55; 4,38]	-0,12 [-0,74; 0,49]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Körperliche Rollenfunktion							
41/41	37	6,34 (2,02)	23/23	14	4,90 (2,44)	1,45 (2,53) [-3,64; 6,53]	0,18 [-0,44; 0,79]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Emotionale Rollenfunktion							
41/41	37	7,11 (2,23)	23/23	14	-3,98 (3,34)	11,10 (3,49) [3,87; 18,32]	0,98 [0,34; 1,63]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit							
41/41	37	7,26 (2,17)	23/23	14	5,29 (2,90)	1,97 (3,06) [-4,33; 8,27]	0,20 [-0,42; 0,82]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Psychisches Wohlbefinden							
41/41	37	5,91 (1,74)	23/23	14	-0,68 (2,45)	6,58 (2,58) [1,28; 11,89]	0,79 [0,16; 1,42]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert.							
^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes“ und „Art des letzten Schubes“.							
^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; SF-36: Short-Form Generic Health Survey; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus SAKuraStar

In einzelnen SF-36-Sub-Skalen (MCS und emotionale Rollenfunktion) zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Satralizumab (das 95-%-KI der SMD nach Hedges' g liegt vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle gemäß IQWiG-Methodenpaper (-0,2 bis 0,2)). In den anderen Sub-Skalen bestehen keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-43).

Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

SAKuraSky (BN40898)

Veränderung vom Ausgangswert im SF-36

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Veränderung vom Ausgangswert im SF-36“ aus SAKuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST			Placebo + IST			Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95-%-KI]	SMD [95-%-KI]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Körperliche Summenskala (PCS)							
27/27	19	0,65 (1,25)	28/28	19	1,50 (1,55)	-0,85 (2,00) [-5,00; 3,31]	-0,13 [-0,77; 0,50]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Mentale Summenskala (MCS)							
27/27	19	-0,11 (1,54)	28/28	19	4,01 (1,83)	-4,12 (2,45) [-9,15; 0,92]	-0,53 [-1,18; 0,11]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Vitalität							
27/27	19	-0,02 (1,20)	28/28	19	2,45 (1,51)	-2,47 (1,95) [-6,49; 1,54]	-0,40 [-1,04; 0,24]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Körperliche Funktionsfähigkeit							
27/27	19	-0,70 (1,55)	28/28	19	4,92 (1,80)	-5,62 (2,38) [-10,78; -0,46]	-0,75 [-1,41; -0,09]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Körperliche Schmerzen							
27/27	19	0,48 (1,62)	28/28	19	1,62 (2,18)	-1,14 (2,74) [-6,83; 4,54]	-0,13 [-0,77; 0,50]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung							
27/27	19	1,37 (1,06)	28/28	19	-0,46 (1,33)	1,83 (1,71) [-1,66; 5,31]	0,34 [-0,30; 0,98]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Körperliche Rollenfunktion							
27/27	19	1,98 (1,42)	28/28	19	4,39 (1,68)	-2,41 (2,21) [-6,99; 2,16]	-0,35 [-0,99; 0,29]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Emotionale Rollenfunktion							

Satralizumab + IST			Placebo + IST			Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	Anzahl Pat. gesamt / mit Baseline	Anzahl Pat. in Analyse ^a	LS-Mean (SE) ^b	LS-MW Differenz ^c (SE) [95%-KI]	SMD [95%-KI]
27/27	19	-0,11 (1,55)	28/28	19	5,07 (1,87)	-5,17 (2,45) [-10,27; -0,08]	-0,67 [-1,32; -0,02]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Soziale Funktionsfähigkeit							
27/27	19	-0,38 (1,65)	28/28	19	3,01 (2,08)	-3,38 (2,70) [-8,88; 2,12]	-0,40 [-1,04; 0,24]
Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 Psychisches Wohlbefinden							
27/27	19	1,40 (1,42)	28/28	19	2,71 (1,83)	-1,31 (2,37) [-6,17; 3,55]	-0,18 [-0,81; 0,46]
^a Patienten mit Baseline und mindestens einem weiteren Wert.							
^b Mittlere Veränderung von Baseline aus dem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit den Strata „Jährliche Schubrate zu Studienbeginn“ und „Geografische Region“.							
^c Kontraste aus dem MMRM							
Abkürzungen: IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MCS: Mentale Summenskala (Mental Component Summary); n.b.: nicht berechenbar; PCS: Körperliche Summenskala (Physical Component Summary); SE: Standardfehler; SF-36: Short-Form Generic Health Survey; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aus SAKuraSky

In den SF-36-Sub-Skalen zeigt sich hinsichtlich einer Veränderung zum Ausgangswert kein klinisch relevanter Unterschied, da auch in den Sub-Skalen mit statistischer Signifikanz das 95%-KI der SMD nach Hedges' g nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzschwelle gemäß IQWiG-Methodenpaper (-0,2 bis 0,2) liegt (Tabelle 4-44) (30). Die deskriptiven Analysen sowie eine grafische Darstellung des Zeitverlaufs befinden sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung								
SAkuraStar (BN40900)	<p>Die Verträglichkeit wird anhand der <u>unerwünschten Ereignisse (UE)</u> darstellt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>UE umfassen jegliche nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignisse bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel gegeben wird, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Neue oder sich verschlechternde Symptome, die als NMOSD-bezogen erachtet wurden, galten nicht als UE. Bei Unsicherheit zum NMOSD-Bezug wurden diese als UE klassifiziert.</p> <p>Sämtliche UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 16.1) klassifiziert und einem der Schweregrade „mild“, „moderat“ oder „schwer“ zugeordnet. Die Inzidenzen für die Darstellung der UE nach Schweregrad können sich von jenen des CSR bzw. des Berichts des FDA 3-Monate-Sicherheitsupdates unterscheiden, da für die TTE-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schweregradkategorie verwendet wurde, auch dann wenn dieses UE mehrfach mit verschiedenen Schweregraden auftrat. UE ohne Angabe des Schweregrades wurden in die schwerste Kategorie (schwer) eingeordnet und analysiert.</p> <p>Für die Einteilung der Schweregrade gilt:</p> <table border="1" data-bbox="384 913 1391 1196"> <thead> <tr> <th data-bbox="384 913 580 958">Schweregrad</th> <th data-bbox="580 913 1391 958">Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 958 580 1039">Mild</td> <td data-bbox="580 958 1391 1039">Unbehagen festgestellt, aber keine Unterbrechung der normalen täglichen Aktivitäten</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1039 580 1120">Moderat</td> <td data-bbox="580 1039 1391 1120">Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1120 580 1196">Schwer</td> <td data-bbox="580 1120 1391 1196">Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten</td> </tr> </tbody> </table> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <p>Als SUE wurden alle UE bewertet, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul data-bbox="384 1285 1391 1576" style="list-style-type: none"> • tödlich • lebensbedrohlich • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend • medizinisch signifikant oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern <p>Eine Ausnahme für diese SUE-Definition war der seltene Fall, in denen ein Patient nach einem NMOSD-Schub hospitalisiert wurde, so lange der Grund für die Hospitalisierung darin bestand, eine Standard-Behandlung mit Glukokortikoiden als intravenöse Pulstherapie und/oder eine Apherese (inklusive Plasmaaustausch und Plasmapherese) zu erhalten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI)</p> <p>AESI sind spezifische UE, die im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit von Satralizumab a priori im Studienprotokoll definiert wurden, auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen.</p> <p>AESI wurden mittels Preferred Term (PT) und System Organ Class (SOC) kodiert. Bei den AESI potentieller medikamentös induzierter Leberschaden (definiert als > 3× Erhöhung der AST/ALT gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2× ULN Bilirubin oder Ikterus (Hy's Gesetz)) und Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation</p>	Schweregrad	Beschreibung	Mild	Unbehagen festgestellt, aber keine Unterbrechung der normalen täglichen Aktivitäten	Moderat	Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen	Schwer	Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten
Schweregrad	Beschreibung								
Mild	Unbehagen festgestellt, aber keine Unterbrechung der normalen täglichen Aktivitäten								
Moderat	Unbehagen ausreichend, um die normalen täglichen Aktivitäten einzuschränken oder zu beeinflussen								
Schwer	Beeinträchtigend mit Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit zur Ausübung normaler täglicher Aktivitäten								

handelt es sich um ein kombiniertes UE, für das keine gesonderte MedDRA-Kodierung vorliegt.	
AESI	Vorgehen zur Verträglichkeitsanalyse
Infektion, die eine Behandlung mit intravenöser anti-infektiöser Therapie erforderte	SOC: Infections and infestations
Potentielle Infektion durch opportunistische Erreger, welche eine Behandlung mit oralen Antibiotika, Antimykotika oder Virostatika erforderten	Definiert anhand von PT aus einer präspezifizierten Liste (45)
Injektionsbedingte Reaktion	<ul style="list-style-type: none"> • Systemische injektionsbedingte Reaktionen (IRR): UE, die innerhalb von 24 Stunden nach Injektion der Studienmedikation auftraten und nicht als allergische Reaktion betrachtet wurden. Alle systemischen IRR wurden vom klinischen Monitor bezüglich des Risikos eines anaphylaktischen Schocks beurteilt und in im speziellen IRR Abschnitt des eCRF erfasst. • Lokale IRR oder Reaktionen an der Injektionsstelle (ISR): UE, die innerhalb von 24 Stunden auftraten, im IRR Abschnitt des eCRF eingetragen und als ISR gekennzeichnet wurden, sowie UE, die als lokales IRR eingetragen wurden. Letzteres konnte UE beinhalten, welche nach mehr als 24 Stunden auftraten.
<p>Die AESI wurden insgesamt und differenziert nach Schweregraden (mild, moderat, schwer, schwerwiegend) analysiert.</p> <p>Analyse und Darstellung:</p> <p>Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines UE • Zeit bis zum Auftreten eines milden UE • Zeit bis zum Auftreten eines moderaten UE • Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE • Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden UE (SUE) • Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte • Zeit bis zum Auftreten eines UE mit Todesfolge • Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von speziellem Interesse (AESI) <p>Dargestellt wird jeweils die Zeit bis zum Auftreten eines UE (Time-to-Event-Analyse). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte nicht. Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines UE) wurden mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert. Angegeben werden die Zahl der Patienten mit Ereignis, die Zahl der Patienten mit Zensierung und die Zeit bis zum Ereignis (erstes Quartil und Median, jeweils mit 95%-KI) in jeder Behandlungsgruppe sowie der p-Wert des Log-Rank-Tests und die HR mit 95%-KI. Zur grafischen Darstellung dienen Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko zu mehreren Zeitpunkten. Die UE wurden insgesamt sowie gemäß den Anforderungen der Dossievorlage nach SOC und PT (Anhang 4-G) dargestellt.</p> <p>Imputation und Zensierung: Eine Zensierung erfolgte am Ende der doppelt verblindeten Studienphase (Tag der Datenanalyse, Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, Ende</p>	

Studie	Operationalisierung
	der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), Tag des letzten Kontakts) Datenschnitt: 07.06.2019 (Sicherheits-Follow-up)
SAkuraSky (BN40898)	Die Operationalisierung von den Punkten Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse vom speziellen Interesse und Analyse und Darstellung gleichen der Operationalisierung für die SAkuraStar (siehe oben). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Die Definition der Ausnahme für die SUE-Definition weicht zur der in der SakuraStar festgelegten Definition folgendermaßen ab: Eine Ausnahme für diese SUE-Definition war der seltene Fall, in denen ein Patient nach einem NMOSD-Schub hospitalisiert wurde so lange der Grund für die Hospitalisierung darin bestand, eine Standard-Behandlung mit Notfallmedikation zur Behandlung des Schubes zu erhalten. Imputation und Zensierung: Die Analysepopulation ist die Safety-Population gemäß Anwendungsgebiet von Satralizumab (NMOSD-Patienten, AQP4-AK-positiv) und umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Eine Zensierung erfolgte entweder zum Zeitpunkt der jeweiligen Datenanalyse, zum Zeitpunkt des Todes, am Tag des Therapieabbruchs, am Tag des letzten Kontakts für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), am Ende der doppelt verblindeten Studienphase, bei Behandlungswechsel / Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines klinischen Schubes (je nachdem, was zuerst eintrat). Datenschnitt: 07.06.2019 (Sicherheits-Follow-up)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit Satralizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SAkuraStar (BN40900)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SAkuraSky (BN40898)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die SAKuraStar als auch für die SAKuraSky als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Auswertung erfolgte anhand der Safety-Population der Patienten im Anwendungsgebiet von Satralizumab (NMOSD, AQP4-AK-positiv). Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher für beide Studien auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

SAkuraStar (BN40900)

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus SAKuraStar (BN40900) mit Satralizumab

Satralizumab			Placebo			Satralizumab vs. Placebo	
Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	p-Wert ^a	Hazard Ratio ^b [95%-KI]
UE							
41 (100,0)	36 (87,8)	5 (12,2)	23 (100,0)	16 (69,6)	7 (30,4)	0,4570	1,25 [0,69; 2,28]
Milde UE							
41 (100,0)	36 (87,8)	5 (12,2)	23 (100,0)	15 (65,2)	8 (34,8)	0,5815	1,19 [0,64; 2,19]
Moderate UE							
41 (100,0)	25 (61,0)	16 (39,0)	23 (100,0)	8 (34,8)	15 (65,2)	0,4377	1,37 [0,62; 3,06]
Schwere UE							
41 (100,0)	11 (26,8)	30 (73,2)	23 (100,0)	2 (8,7)	21 (91,3)	0,4119	1,87 [0,41; 8,54]
Schwerwiegende UE							
41 (100,0)	7 (17,1)	34 (82,9)	23 (100,0)	3 (13,0)	20 (87,0)	0,6368	0,72 [0,18; 2,83]
UE, die zu einem Therapieabbruch führten							
41 (100,0)	0	41 (100,0)	23 (100,0)	1 (4,3)	22 (95,7)	- ^c	- ^c
UE mit Todesfolge							
41 (100,0)	0	41 (100,0)	23 (100,0)	0	23 (100,0)	- ^c	- ^c
^a p-Wert des Log-Rank-Tests ^b Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell ^c nicht berechnet, weil über beide Studienarme hinweg weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind							
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Pat.: Patienten; Q1: erstes Quartil; UE: unerwünschtes Ereignis; Zens.: Zensurierung; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus SAKuraStar

Unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von UE jeglicher Art und jeglichen Grades ist unter Satralizumab vergleichbar mit Placebo (5 Patienten, 12,2 % vs. 16 Patienten, 69,6 %), auch in den einzelnen SOC und PT (Tabelle 4-47 und Anhang 4-G).

Unterteilt in die Schweregrade mild, moderat, schwer und schwerwiegend war ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zu erkennen. Die häufigsten schwerwiegenden UE waren aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und traten bei vier (9,8%) Patienten im Satralizumab-Arm und einem Patienten (4,3 %) im Placebo-Arm auf. Ein UE, das zum Therapieabbruch führte, trat nur im Placebo-Arm auf (1 Patient, 4,3%). In beiden Behandlungsarmen trat kein UE mit Todesfolge auf (Tabelle 4-47).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Erhöhte ALT oder AST ($> 3 \times$ ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin ($> 2 \times$ ULN) oder klinischem Ikterus sowie die Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation traten nicht auf. Somit gibt es keine Hinweise auf eine schwere Hepatotoxizität unter Behandlung mit Satralizumab. Injektionsbedingte Reaktionen traten unter Satralizumab bzw. Placebo vergleichsweise selten auf (4 Patienten, 9,8 % vs. 3 Patienten, 13 %). Potentielle Infektionen durch opportunistische Erreger traten numerisch häufiger im Placebo-Arm auf (2 Patienten, 4,9 % vs. 4 Patienten, 17,4 %). Eine nicht schwerwiegende Infektion, die eine Behandlung mit intravenöser antiinfektiöser Therapie erforderte, trat nur unter Satralizumab auf (6 Patienten, 14,6 %). Sowohl die aufgetretenen AESI potentielle Infektionen durch opportunistische Erreger, als auch schwerwiegende Infektion, die eine Behandlung mit intravenöser antiinfektiöser Therapie erforderten, waren im Satralizumab-Arm vollständig reversibel. Es trat kein AESI auf, welches auf einen Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation hinweist.

Für das Auftreten jeglicher AESI wurden keine Effektschätzer berechnet, da weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden.

Alle Auswertungen zu AESI sind in Anhang 4-G zu finden.

SAkuraSky (BN40898)**Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ aus SAkuraSky (BN40898) mit Satralizumab

Satralizumab + IST			Placebo + IST			Satralizumab + IST vs. Placebo + IST	
Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	Anzahl Pat. n (%)	Pat. mit Event n (%)	Pat. mit Zens. n (%)	p-Wert ^a	Hazard Ratio ^b [95%-KI]
UE							
28 (100,0)	25 (89,3)	3 (10,7)	28 (100,0)	27 (96,4)	1 (3,6)	0,6854	0,89 [0,51; 1,57]
Milde UE							
28 (100,0)	23 (82,1)	5 (17,9)	28 (100,0)	27 (96,4)	1 (3,6)	0,5169	0,83 [0,46; 1,47]
Moderate UE							
28 (100,0)	17 (60,7)	11 (39,3)	28 (100,0)	12 (42,9)	16 (57,1)	0,9805	1,01 [0,46; 2,20]
Schwere UE							
28 (100,0)	5 (17,9)	23 (82,1)	28 (100,0)	4 (14,3)	24 (85,7)	- ^c	- ^c
Schwerwiegende UE							
28 (100,0)	9 (32,1)	19 (67,9)	28 (100,0)	7 (25,0)	21 (75,0)	0,8790	1,08 [0,40; 2,92]
UE, die zu einem Therapieabbruch führten							
28 (100,0)	3 (10,7)	25 (89,3)	28 (100,0)	4 (14,3)	24 (85,7)	- ^c	- ^c
UE mit Todesfolge							
28 (100,0)	0	28 (100,0)	28 (100,0)	0	28 (100,0)	- ^c	- ^c
^a p-Wert des Log-Rank-Tests.							
^b Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell							
^c nicht berechnet, weil über beide Studienarme hinweg weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind							
Abkürzungen: IST: immunsupprimierende Therapie; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; Pat.: Patienten; Q1: erstes Quartil; UE: unerwünschtes Ereignis; Zens.: Zensurierung; Quelle: Anhang 4-G							

Beschreibung der Ergebnisse zur Verträglichkeit aus SAkuraSky**Unerwünschte Ereignisse**

Das Auftreten von UE jeglicher Art und jeglichen Grades ist unter Satralizumab in Kombination mit immunsupprimierender Therapie vergleichbar mit einer alleinigen immunsupprimierenden Therapie (25 Patienten, 89,3 % vs. 27 Patienten, 96,4 %), auch in den einzelnen SOC und PT (Tabelle 4-48 und Anhang 4-G).

Eine Unterteilung nach Schweregraden (mild, moderat, schwer, schwerwiegend) zeigt ebenfalls keinen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-48). Die häufigsten schwerwiegenden UE waren aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und

traten bei zwei (7,1%) Patienten unter Satralizumab als Kombinationstherapie und drei Patienten (10,7 %) unter alleiniger immunsupprimierender Therapie auf (Anhang 4-G, Tabelle 4-48). Drei (10,7 %) Patienten unter Satralizumab als Kombinationstherapie und vier (14,3 %) Patienten unter alleiniger immunsupprimierender Therapie brachen die Therapie aufgrund eines UE ab. In beiden Behandlungsarmen trat kein UE mit Todesfolge auf (Tabelle 4-48).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Erhöhte Alanin-Aminotransferasen (ALT) oder Aspartat-Aminotransferasen (AST) (> 3x ULN) in Kombination mit erhöhtem Bilirubin (> 2 x ULN) oder klinischem Ikterus sowie die Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation traten nicht auf. Somit gibt es keine Hinweise auf eine schwere Hepatotoxizität unter Behandlung mit Satralizumab. Injektionsbedingte Reaktionen traten unter Satralizumab in Kombination mit immunsupprimierender Therapie sowie unter alleiniger immunsupprimierender Therapie vergleichsweise selten auf (2 Patienten, 7,1 % vs. 1 Patient, 3,6 %). Eine Infektion, die eine Behandlung mit intravenöser anti-infektiöser Therapie erforderte, wurde bei zwei (7,1 %) Patienten unter Satralizumab als Kombinationstherapie und bei drei (10,7 %) Patienten unter alleiniger immunsupprimierender Therapie beobachtet, eine potentielle Infektion durch opportunistische Erreger bei einem (3,6 %) Patienten bzw. bei fünf (17,9 %) Patienten. Alle aufgetretenen AESI unter der Satralizumab Kombinationstherapie waren reversibel.

Für das Auftreten jeglicher AESI wurden keine Effektschätzer berechnet, da weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden.

Alle Auswertungen zu AESI sind in Anhang 4-G zu finden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.9 Mortalität – RCT

Die Mortalität wird im Rahmen der Verträglichkeit durch die Gesamtrate der in den Studien aufgetretenen Todesfälle abgebildet.

In der SAKuraStar sowie in der SAKuraSky traten keine Todesfälle auf.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

¹⁶ unbesetzt

Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden. Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-49 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend

Stellen Sie anschließend in und Tabelle 4-50 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-50 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>						
<Studie 2>						
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere

unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Studie	Datenquelle			
	Studienbericht	Studienprotokolle und SAP	Studienregistereintrag	Publikation
SAkuraStar (BN40900, SA-309JG)	(40)	Studienprotokoll: (52) SAP: (53)	clinicaltrials.gov (41) EU-CTR (42) WHO-ICTRP (43)	(44)
SAkuraSky (BN40898, SA-307JG)	(45)	Studienprotokoll:(37) SAP: (54)	clinicaltrials.gov (46) EU-CTR (47) WHO ICTRP (48–50)	(13)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit Satralizumab) und stellen Sie Informationen sowohl für Satralizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit Satralizumab) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit Satralizumab) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potentiell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potentiell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Studienqualität

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei den Studien SAKuraStar und SAKuraSky um adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte kontrollierte und verblindete klinische Studien handelt (Anhang 4-F).

Darüber hinaus beinhalten die Studien in den Dimensionen „Morbidity“ und „Sicherheit“ patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (niedriges endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential).

Die folgenden Endpunkte wurden alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes:

- Morbidity
 - Fortschreiten der Behinderung (T25W)
 - Fatigue (FACIT-Fatigue-Score)
 - Schmerz (VAS)
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

Diese Endpunkte wurden somit bei Patienten mit Schub nicht zum Zeitpunkt des Schubes erhoben. Dies könnte das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotential für diese Endpunkte als hoch eingestuft.

Datenqualität

Im Protokoll verweist Roche auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien anhand der Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice zur Sicherstellung der Datenqualität in klinischen Studien (37).

Fazit:

Die RCT SAKuraStar und SAKuraSky entsprechen der Evidenzstufe 1b mit niedrigem Verzerrungspotential auf Studienebene. Für die Endpunkt-Kategorien „Krankheitsschübe“, „Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS)“ und „Verträglichkeit“ liegen keine Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen, sodass eine hohe Ergebnissicherheit gewährleistet ist. Die RCT SAKuraStar und SAKuraSky sind damit hinreichend für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen von Satralizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

NMOSD ist eine seltene, chronisch-entzündliche Erkrankung des ZNS (55). Typischerweise sind der Sehnerv, das Rückenmark und der Hirnstamm betroffen, aber auch andere Bereiche des ZNS können befallen werden. Die Erkrankung verläuft in der Regel schubförmig. Jeder Schub birgt das Risiko bleibender funktioneller Defizite. Die Prävention von Schüben hat daher in der NMOSD-Therapie einen besonders hohen Stellenwert (5–8). Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen besteht noch immer ein therapeutischer Bedarf, Schübe effektiv zu verhindern, zu verzögern oder zu mildern.

Satralizumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind (2).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Satralizumab beruht auf den Zulassungsstudien **SAkuraStar** und **SAkuraSky** für die relevante Population der AQP4-AK-positiven NMOSD-Patienten, in der Satralizumab als Monotherapie mit beobachtendem Abwarten bzw. in Kombination mit immunsupprimierender Therapie gegen alleinige immunsupprimierende

Therapie verglichen wurde. Beide RCT liefern im Rahmen der Zulassung valide Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden im Folgenden die Ergebnisse der SAKuraStar und der SAKuraSky für die einzelnen Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zusammengefasst und bewertet (siehe Tabelle 4-63).

Tabelle 4-63: Ausmaß des Zusatznutzens Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie

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

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

Morbidität

Krankheitsschübe

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

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

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

Satralizumab zeigt als Mono- und Kombinationstherapie eine bedeutsame und statistisch signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von Krankheitsschüben. Dies stellt einen erheblichen, klinisch relevanten Zusatznutzen für NMOSD-Patienten dar, da die effektive Schubprävention das Risiko zur Entstehung bleibender funktioneller Defizite vermindert.

Fortschreiten der Behinderung

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

Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie zeigt eine Verzögerung der Behinderungsprogression.

Sehschärfe, Fatigue, Schmerz & Gesundheitszustand

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Trotz Behandlung mit Satralizumab zeigt sich eine gleichbleibende Lebensqualität.

Verträglichkeit

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

Satralizumab hat als Mono- und Kombinationstherapie ein günstiges Verträglichkeitsprofil und erhöht die Belastung durch UE nicht.

Mortalität

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

Zusammenfassend hat Satralizumab als Mono- und Kombinationstherapie

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

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit NMOSD, die AQP4-AK-positiv sind	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber Satralizumab und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.
2. Roche. Fachinformation Enspryng®: Stand: Juni 2021.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*; 33(11):1444–52, 1983. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
4. EMA. Regulatory workshop on clinical trials designs in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-regulatory-workshop-clinical-trials-designs-neuromyelitis-optica-spectrum-disorders_en.pdf [aufgerufen am: 21.06.2021].
5. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum (Minneapolis)*; 16(5 Multiple Sclerosis):105–21, 2010.
6. 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.
7. Trebst C. Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen. *Arzneimitteltherapie*; (36):237–46, 2018.
8. 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].
9. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*; 66(10):1485–9, 2006.
10. 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.
11. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.
12. 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.

13. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*; 381(22):2114–24, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1901747.
14. G-BA. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Satralizumab: Beratungsanforderung 2017-B-025; 27.4.2017.
15. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*; 14:58, 2014. doi: 10.1186/1471-2377-14-58.
16. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*:704–10, 2017. doi: 10.1177/1352458517690823.
17. 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.
18. 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.
19. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*; 1:79, 2003.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf); 1.11.2018.
25. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sarilumab; 15.2.2018.
26. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib.; 19.10.2017.

27. 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.
28. 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.
29. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*; 16(3):199–208, 1990. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.
30. IQWiG. Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020.
31. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Teriflunomid.; 20.3.2014.
32. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose).; 20.8.2020.
33. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis).; 16.7.2020.
34. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocrelizumab; 2.8.2018.
35. Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, Brähler E. Die Version 2.0 des SF-36 Health Survey - Ergebnisse einer bevölkerungsrepräsentativen Studie. *Sozial- und Präventivmedizin*; 50(5):292–300, 2005. doi: 10.1007/s00038-005-4090-6.
36. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib; 21.9.2017.
37. Roche. Protocol BN40898 (SA-307JG): A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Satralizumab (SA237) in patients with neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD).: Version 8, 17-04-2017; 2017.
38. 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.
39. 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.

40. Roche. Primary Clinical Study Report, Study BN40900, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of satralizumab as Monotherapy in Patients with Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) Study – Report No. 1089825 – June 2019. SAKuraStar.: Data cut-off 12-Oct-2018, June 2019; 2019.
41. ClinicalTrials.gov. Hoffmann-La Roche. Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): NCT02073279, BN40900|SA-309JG|2015-005431-41. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073279> [aufgerufen am: 21.06.2021].
42. EudraCT. Hoffmann-La Roche AG. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Satralizumab (SA237) as Monotherapy in Patients With Neuromyelitis Optica (NMO) and: 2015-005431-41, BN40900(SA-309JG). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005431-41 [aufgerufen am: 21.06.2021].
43. WHO ICTRP. Hoffmann-La Roche. Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Monotherapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): NCT02073279, SA-309JG;2015-005431-41;BN40900. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073279> [aufgerufen am: 21.06.2021].
44. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Neurology*; 19(5):402–12, 2020.
45. Roche. Primary Clinical Study Report, BN40898, A Multicenter, Randomized, Addition to Baseline Treatment, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Satralizumab in Patients with Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD) – Report No. 1089823 – May 2019. SAKuraSky.: Data cut-off 06-Jun-2018, May 2019; 2019.
46. ClinicalTrials.gov. Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceuticals. Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD): NCT02028884, BN40898|2013-003752-21|SA-307JG. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028884> [aufgerufen am: 21.06.2021].
47. EudraCT. F. Hoffmann-La Roche AG. A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Satralizumab (SA237) in patients with neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD). Protocol.: 2013-003752-21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003752-21 [aufgerufen am: 21.06.2021].
48. WHO ICTRP. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Efficacy and Safety Study as Add-on Therapy of SA237 to Treat NMO and NMOSD: JPRN-JapicCTI-132397. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132397> [aufgerufen am: 21.06.2021].
49. WHO ICTRP. Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical. Efficacy and Safety Study of Satralizumab (SA237) as Add-on Therapy to Treat Participants With Neuromyelitis

- Optica (NMO) and NMO Spectrum Disorder (NMOSD): NCT02028884, 2013-003752-21;SA-307JG;BN40898. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02028884> [aufgerufen am: 21.06.2021].
50. WHO ICTRP. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. A late stage clinical trial to investigate the efficacy and safety of SA237 in patients with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: EUCTR2013-003752-21-GB, SA-307JG. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003752-21 [aufgerufen am: 21.06.2021].
 51. 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.
 52. Roche. Protocol BN40900 (SA-309JG): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of satralizumab (SA237) as monotherapy in patients with neuromyelitis optica (NMO) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Version 8, 14-06-2018; 2018.
 53. Chugai. Statistical Analysis Plan. SA-309JG. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of SA237 as monotherapy in patients with neuromyelitis optica (NMO) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Version 7.0, 26-11-2018; 2018.
 54. Chugai. Statistical Analysis Plan. SA-307JG. A multicenter, randomized, addition to baseline treatment, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of SA237 in patients with neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorder (NMOSD): Version 9.0, 20-Apr-2018; 2018.
 55. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit Satralizumab, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit Satralizumab

Nicht zutreffend

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit Satralizumab, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit Satralizumab

Nicht zutreffend

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit Satralizumab, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit Satralizumab

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit Satralizumab, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit Satralizumab

Nicht zutreffend

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SAKuraStar (BN40900)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele/Fragestellung: Die Fragestellung der Studie war, ob erwachsene Patienten mit NMOSD von Satralizumab als Monotherapie profitieren. Weiterhin sollten die Sicherheit, die Pharmakodynamik, die Pharmakokinetik und die Immunogenität von Satralizumab untersucht werden.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (Time to first relapse, TFR) während der doppelt verblindeten Studienphase <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschübe: Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate • Sehschärfe (Snellen-Chart, LCSLC) • Fatigue (FACIT-Fatigue-Score) • Schmerz (VAS) • Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, mRS, T25W) • Subjektive Belastung von Pflegepersonen (ZBI) • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit <p><u>Pharmakokinetik/Pharmakodynamik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik <p><u>Statistische Hypothese</u> Folgende Hypothesen wurden getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • H0 (Nullhypothese): keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe in der doppelt verblindeten Studienphase • H1 (Alternativhypothese): statistisch signifikanter Unterschied in der TFR zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe in der doppelt verblindeten Studienphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes wurde über einen zweiseitigen Log-Rank-Test mit Stratifizierung nach der vorangegangenen Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion oder Immunsuppressiva/andere, im letzten Jahr vor Studienbeginn) und der Art des letzten Schubes (erster Schub oder wiederkehrender Schub, im letzten Jahr vor Studienbeginn) verglichen. Satralizumab gilt als überlegen, wenn der zweiseitige Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ statistisch signifikant zugunsten von Satralizumab war.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; parallele Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 2:1 Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) <u>oder</u> Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen); in der Open-Label-Phase (OLE) erhielten alle Patienten Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll 2.0 (18.02.2014, bevor Patienten in die Studie eingeschlossen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verbot der gleichzeitigen Behandlung mit Immunsuppressiva und Glukokortikoiden nach Studienbeginn, außer für die Notfallbehandlung • Keine Run-in-Periode mit oralen Glukokortikoiden • Stratifizierungsfaktoren geändert: vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion vs. Immunsuppressiva/andere) und Art des letzten Schubes im vorangegangenen Jahr (erster Schub vs. wiederkehrender Schub), Stratifizierungsfaktoren davor: jährliche Schubrate und geografische Region • Spezifikationen zu Schwangerschafts- und Labortests • Verdeutlichung eines Ausschlusskriteriums (Patienten mit Risiko für gastrointestinale Perforation oder Suizidgedanken) • Verdeutlichungen zum Screening, zur Randomisierung und Verblindung • Beschränkung des Anteils von AQP4-AK-negativen Patienten auf 30 % (spiegelt die Situation im klinischen Alltag wider) <p>Protokoll 3.0 (26.05.2014, bevor Patienten in die Studie eingeschlossen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für Protokoll-definierten Schub: Veränderungen im MRT nicht mehr verlangt (auf Anregung der FDA) • Zeitbegrenzung für die Untersuchung eines Schubes (innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten des Schubes), m unvollständige, ungenaue und verzerrte Berichterstattung zu vermeiden • Definition des Referenzzeitpunkts für die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (Randomisierungs-Datum statt Datum der ersten Gabe der Studienmedikation; auf Anregung der FDA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit Risiko für das Stevens-Johnson-Syndrom (Anforderung von Health Canada) <p>Protokoll 4.0 (02.09.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifikationen für Protokoll-definierte Schübe bei Patienten mit einem EDSS/FSS-Ausgangswert von 0 ergänzt (Anregung der FDA). Es sind keine Patienten in der Studie von dieser Protokolländerung betroffen, da alle Patienten einen EDSS von mindestens 1,0 aufwiesen. • Zensierung für Protokoll-definierte Schübe bei Patienten ohne EDSS-Erhebung innerhalb von 7 Tagen: Zensierung zum Zeitpunkt des Auftretens des Schubes • Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt ergänzt <p>Protokoll 5.0 (05.11.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung, dass nur Patienten mit Bestätigung eines Protokoll-definierten Schubes durch das klinische Endpunkt-Komitee in die OLE eintreten können, um die Anzahl von Studienaussteigern zu minimieren (Anregung der FDA) • Verlängerung der OLE bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Satralizumab • Änderung der statistischen Methodik für die primäre Analyse: Log-Rank-basierter Permutationstest statt stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test (Empfehlung der FDA) – rückgängig gemacht in Protokoll 8.0 <p>Protokoll 6.0 (01.03.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Patienten erhöht aufgrund von veränderten Annahmen zur erwartbaren HR: 90 statt 70 Patienten; Anzahl bestätigter Protokoll-definierter Schübe für die primäre Analyse 44 statt 19 <p>Protokoll 7.0 (13.07.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implementierung einer Satralizumab-Spritze mit zusätzlicher Sicherheitsvorrichtung für die OLE <p>Protokoll 8.0 (14.06.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ende der doppelt verblindeten Studienphase aktualisiert: Maximaldauer 1,5 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, falls die Zielzahl von 44 Protokoll-definierten Schüben bis dahin nicht erreicht ist. (Beschränkung der Exposition) • Analysemethodik für den primären Endpunkt wieder auf einen stratifizierten Log-Rank-Test geändert (Übereinkunft zwischen Sponsor und FDA, auf Anregung des Sponsors) • Verdeutlichungen zur Analyse der wichtigsten sekundären Endpunkte und der Sensitivitätsanalysen <p>Änderungen bezüglich der Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Gehgeschwindigkeit (Timed 25-Foot Walk): Auf Basis der Geschwindigkeit (1/Zeit) statt der Zeit, da die Zeit-Skala die Annahme der Normalverteilung nicht erfüllt • PK-Daten in separatem Bericht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung der Definitionen von injektionsbezogenen Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle • Neutralisierende AK: aufgrund mangelnder Sensitivität des Nachweises nicht berichtet • Subgruppenanalyse je nach AQP4-AK-Status (positiv vs. negativ) werden dargestellt • Subgruppenanalysen zu AK gegen das Arzneimittel (ADA) nicht durchgeführt (geringe Fallzahl, Sensitivitätsmängel bei der Messung) • Subgruppenanalysen zur Sicherheit aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NMO- oder NMOSD-Diagnose: <ol style="list-style-type: none"> a. NMO gemäß den Diagnosekriterien von 2006: Optikusneuritis + akute Myelitis + mindestens zwei der folgenden Kriterien: Wirbelsäulenläsion über mindestens 3 Wirbelkörper oder Gehirn-MRT nicht in Übereinstimmung mit den Kriterien für MS oder Nachweis von AQP4-AK b. NMOSD: Nachweis von AQP4-AK und entweder longitudinale Myelitis oder Optikusneuritis 2. Mindestens ein dokumentierter Schub in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening 3. EDSS: 0 – 6,5 4. Alter: 18 – 74 Jahre 5. Fähigkeit und Bereitschaft, schriftliche Teilnahmeeinwilligung abzugeben und den Anforderungen des Protokolls zu folgen <p>Patienten, die seronegativ für AQP4 sind, durften maximal 30 % der Studienpopulation ausmachen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p><u>NMOSD-bezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Auftreten eines Schubes (auch erster Schub) innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn <p><u>Medikamentenbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Vorgegangene Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor, Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation 3. Vorgegangene Behandlung mit Anti-CD20, Eculizumab, einem monoklonalen AK zur Stimulation von gegen B-Zellen gerichteten Lymphozyten (z. B. Belimumab) oder einer anderen Behandlung, die zur Prävention eines MS-Schubes eingesetzt wird (z. B. Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat), innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn 4. Vorgegangene Behandlung mit Anti-CD4, Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn</p> <p><u>Ausschlusskriterien für die allgemeine Sicherheit</u></p> <p>6. Schwangerschaft oder Stillzeit</p> <p>7. Positiver Schwangerschaftstest oder Verweigerung, während und mindestens drei Monate nach der Behandlung verlässliche Verhütungsmethoden einzusetzen</p> <p>8. Operationen (ausgenommen kleine Eingriffe) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn</p> <p>9. Hinweise auf andere demyelinisierende Erkrankungen oder PML</p> <p>10. Hinweise auf schwerwiegende, unkontrollierte Begleiterkrankungen, welche gegen die Teilnahme sprechen könnten, wie z. B. andere Erkrankungen des Nervensystems, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Muskelerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen, urologische Erkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems, angeborene oder erworbene schwere Immunschwäche</p> <p>11. Eine bekannte aktive Infektion (ausgeschlossen Nagelpilz oder Karies) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn</p> <p>12. Hinweise auf eine aktive chronische Hepatitis B oder C</p> <p>13. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn</p> <p>14. Divertikulitis in der Vorgeschichte, wenn vom Prüfarzt als problematisch bezüglich Perforation des unteren Gastrointestinaltrakts angesehen</p> <p>15. Hinweise auf eine aktive Tuberkulose</p> <p>16. Hinweise auf eine aktive interstitielle Lungenerkrankung</p> <p>17. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von sechs Wochen vor Studienbeginn</p> <p>18. Vorgeschichte maligner Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn</p> <p>19. Vorgeschichte von schwerwiegenden allergischen Reaktionen auf einen biologischen Wirkstoff</p> <p>20. Aktive Suizidgedanken innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn, oder Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs innerhalb von drei Jahren vor Studienbeginn</p> <p>21. Vorgeschichte eines Stevens-Johnson-Syndroms</p> <p><u>Laborbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <p>22. Leukozytenzahl $< 3,0 \times 10^3/\mu\text{L}$</p> <p>23. Absolute Neutrophilenzahl $< 2,0 \times 10^3/\mu\text{L}$</p> <p>24. Absolute Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$</p> <p>25. Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^4/\mu\text{L}$</p> <p>26. AST oder ALT $> 1,5 \times \text{ULN}$</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd. / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. (Japan, Südkorea, Taiwan)</p> <p>SAkuraStar wurde in 13 Ländern und 44 Studienzentren durchgeführt: Bulgarien (3), Kanada (3), Kroatien (1), Georgien (1), Italien (1), Malaysia</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(1), Polen (2), Rumänien (1), Südkorea (3), Taiwan (1), Türkei (1), USA (20), Ukraine (6)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Administration:</p> <p>Im Satralizumab-Arm erhielten die Patienten 120 mg Satralizumab als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen, die Patienten im Placebo-Arm erhielten Placebo.</p> <p>Nach jeder Injektion wurden die Patienten noch für mindestens eine Stunde beobachtet.</p> <p>Während der OLE erhielten alle Patienten Satralizumab (120 mg subkutan) in den Wochen 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.</p> <p>Patienten, die während der doppelt verblindeten Studienphase aufgrund eines Schubes mit einer Notfalltherapie behandelt wurden, begannen nach Stabilisierung mit der Satralizumab Behandlung in der OLE (mindestens 31 Tage nach Auftreten des Schubes in der doppelt verblindeten Studienphase). Patienten, die ohne Auftreten eines Schubes die doppelt verblindete Studienphase beendeten und in die OLE aufgenommen wurden, begannen die Satralizumab-Behandlung vier Wochen nach der letzten Dosis.</p> <p>Die Notfalltherapie beinhaltete Glukokortikoide i.v., Immunglobuline i.v. und/oder Apherese.</p> <p>Schmerzmedikation war erlaubt, die Dosis durfte erhöht und das Schmerzmedikament gewechselt werden. Eine Dosisverringerung oder eine Unterbrechung der Behandlung waren nur aus Sicherheitsgründen erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (TFR) während der doppelt verblindeten Studienphase</p> <p>Definition Protokoll-definierter Schub:</p> <p>Als Protokoll-definierter Schub galt ein Schub mit Bestätigung durch ein klinisches Endpunkt-Komitee. Neurologische Symptome, die NMOsD zugeordnet werden können, mussten > 24 Stunden anhalten. Wiederauftreten derselben Symptome innerhalb von 31 Tagen wurde als Teil desselben Schubes interpretiert. Wesentlich für die Analyse war der erste Tag, an dem der Schub auftrat.</p> <p>Für die neurologischen Symptome musste eines der folgenden Kriterien gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg um mindestens einen Punkt im EDSS-Score (oder um zwei Punkte, wenn der EDSS-Ausgangswert gleich null war) • Ein Anstieg um mindestens zwei Punkte in einer FSS-Domäne • Ein Anstieg um mindestens einen Punkt in mindestens zwei FSS-Domänen bei einem Ausgangswert von ≥ 1 • Ein Anstieg um mindestens einen Punkt im FSS eines Auges bei einem Ausgangswert für dieses Auge von ≥ 1. <p>Basis für die Veränderung war jeweils der letzte erhobene EDSS/FSS-Wert. Eine Veränderung im FSS musste mindestens eines der folgenden Funktionssysteme betreffen: pyramidales System, zerebelläres System,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase oder visuelles System (einzelnes Auge).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung im VAS-Score für Schmerz vom Ausgangswert zu Woche 24 • Änderung im FACIT-Fatigue-Score vom Ausgangswert zu Woche 24 • Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 und dessen Komponenten • Veränderung vom Ausgangswert der EQ-5D-VAS-Skala • Anteil schubfreier Patienten • Jährliche Schubrate • Veränderung vom Ausgangswert im mRS-Score • Veränderung vom Ausgangswert im ZBI-Score • Veränderung vom Ausgangswert im EDSS-Score • Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest • Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe bei geringem Kontrast (LCSLC) • Veränderung vom Ausgangswert in der Gehgeschwindigkeit (T25W) <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (jegliche UE, UE nach Schweregrad) • SUE, UE mit Todesfolge • UE, die zum Therapieabbruch führen • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen • AESI: <ul style="list-style-type: none"> ○ Potentieller medikamentös induzierter Leberschaden (ALT oder AST erhöht ($> 3 \times \text{ULN}$) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin ($> 2 \times \text{ULN}$) oder klinischem Nachweis eines Ikterus) ○ Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation • Ausgewählte unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen, die mit i.v. Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Medikamenten behandelt werden müssen ○ Opportunistische Infektionen, die mit oralen Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Medikamenten behandelt werden müssen ○ Injektionsbedingte Reaktionen (Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Injektion der Studienmedikation) • Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, klinische Laboruntersuchungen • 12-Kanal-EKG • Suizidalität (C-SSRS) <p><u>PK/PD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentration von Satralizumab über die Zeit • Serumkonzentration von IL-6 über die Zeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentration des löslichen IL-6R über die Zeit • Serumkonzentration des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) über die Zeit • Anti-AQP4-AK-Konzentration im Blut über die Zeit • Plasmablasten-Konzentration im Blut über die Zeit • Anzahl Studienteilnehmer mit AK gegen Satralizumab <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Visiten fanden statt zum Screening, zu Behandlungsbeginn (Baseline), zu Woche 2, Woche 4 und dann alle vier Wochen. Schübe, unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikationen wurden kontinuierlich erfasst. EDSS/FSS, Sehtests, SF-36, VAS für Schmerz, FACIT-Fatigue, mRS, EQ-5D, ZBI und Gehgeschwindigkeit (Timed 25-Foot Walk) wurden zu Behandlungsbeginn und dann alle 24 Wochen erhoben. Sicherheits-Follow-up nach Behandlungsende: 24 Wochen</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe 3b
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die SAKuraStar wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes bezieht. Bei einer erwarteten HR zugunsten von Satralizumab von 1,0 in den ersten 2 Monaten und 0,25 danach wurde die erforderliche Fallzahl auf insgesamt 90 Patienten (2:1-Randomisierung) berechnet. Unter Berücksichtigung einer Studienabbruchrate (über 2 Jahre) von 10 % liegt die statistische Power des Vergleichs bei etwa 80 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt. Ein Protokoll-definierter Schub führte für den jeweiligen Patienten zur Beendigung der doppelt verblindeten Studienphase und zum Übergang in die OLE. Der klinische Datenschnitt für die primäre Analyse war definiert als der Zeitpunkt, zu dem der 44. Protokoll-definierte Schub auftrat.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems anhand einer vordefinierten Randomisierungsliste im Verhältnis 2:1 in den Satralizumab- bzw. Placebo-Arm randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion vs. Immunsuppressiva/andere) und der Art des letzten Schubes (erster Schub vs. wiederkehrender Schub) im Jahr vor Studienbeginn.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierungsliste wurde vorab definiert. Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten wurden durch das medizinische Studienpersonal anhand der a priori definierten Ein-/ Ausschlusskriterien nach Screening in die Studie aufgenommen. Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 2:1 in die beiden Studienarme (Satralizumab bzw. Placebo) randomisiert. Dazu diente eine a priori definierte Randomisierungsliste. Die Materialien für die Randomisierung wurden von einem unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfer, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Bezüglich des primären Endpunktes wurde zwischen einem behandelnden Prüfer und einem Assessor zur Untersuchung unterschieden. Die doppelt verblindete Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts. Außerdem waren alle Studienbeteiligten für bestimmte Laborergebnisse, welche die Patientenzuteilung offenlegen könnten, verblindet. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikamente (Satralizumab und Placebo) waren in Verpackung, Verabreichungsart und Erscheinungsbild nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt (Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes, TFR):</u> Die primäre Auswertung des primären Endpunkts TFR basierte auf der Intention-to-treat (ITT)-Population. Die TFR zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe wurde ermittelt über einen zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach der vorangegangenen Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion vs.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Immunsuppression/andere) und der Art des letzten Schubes (erster Schub vs. wiederkehrender Schub) im Jahr vor Studienbeginn. Zur Abschätzung der TFR in jedem Behandlungsarm wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet.</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde als HR mit 95%-KI unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells abgeschätzt (Stratifizierung nach vorangegangener Behandlung [B-Zell-Depletion vs. Immunsuppression/andere] und letztem Schub [erster Schub vs. wiederkehrender Schub]).</p> <p>Zudem wurde der Anteil Patienten ohne Schub in 6-Monats-Intervallen auf Basis der Kaplan-Meier-Methode, mit 95%-KI bestimmt.</p> <p>Eine Zensurierung erfolgte zum Ende der doppelt verblindeten Studienphase.</p> <p>Für den primären Endpunkt wurden eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes, ermittelt über einen gewichteten stratifizierten Log-Rank-Test • Protokoll-definierte Schübe mit Zensurierung zum ersten Tag einer der folgenden Medikationen: Schubpräventionstherapie, Notfalltherapie, systemische Gabe eines Glukokortikoids aufgrund einer anderen Indikation für mehr als fünf Tage • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes ohne Einschränkung zum Zeitpunkt der EDSS/FSS-Bestimmung. • Klinische Schübe: alle vom Prüfarzt berichteten Schübe wurden als Ereignis gewertet • Behandelte klinische Schübe: Schübe, die mit einer Notfalltherapie behandelt wurden • Zeit bis zum Auftreten eines behandelten Schubes mit Ereignis Optikusneuritis <p>Die Signifikanz wurde jeweils über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ geprüft.</p> <p><u>Wichtigste sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im VAS-Score für Schmerz vom Ausgangswert zu Woche 24, Analyse mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) • Veränderung im FACIT-Fatigue-Score vom Ausgangswert zu Woche 24, Analyse mittels ANCOVA <p>Hierbei dienten die Messwerte zu Behandlungsbeginn und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten. Fehlende Daten wurden durch BOCF ersetzt.</p> <p>Die Signifikanz wurde jeweils über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ geprüft.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <p><u>NMO/NMOSD- und AQP4-AK-Status</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NMO • NMOSD • NMO und AQP4-AK-positiv

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • NMO und AQP4-AK-negativ • NMO/NMOSD und AQP4-AK-positiv <u>Vorangegangene Therapie zur Prävention eines NMO/NMOSD-Schubes</u> <ul style="list-style-type: none"> • B-Zell-Depletion • Immunsuppressiva/andere <u>Geografische Region</u> <ul style="list-style-type: none"> • Asien • Andere <u>Art des letzten Schubes innerhalb des letzten Jahres vor Screening</u> <ul style="list-style-type: none"> • Erster Schub • Wiederkehrender Schub <u>AK gegen das Arzneimittel (ADA)</u> <ul style="list-style-type: none"> • ADA-negativ • ADA unbeeinflusst • Durch die Behandlung erhöhter ADA-Spiegel • Behandlungsinduzierte ADA <p>Da der ADA-Status nicht bei den Placebo-Patienten bestimmt wurde und mit der PK-Konzentration des Studienmedikaments korreliert, sind ADA-Subgruppenanalysen nicht im CSR inkludiert.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der <u>randomisierten</u> Patienten Satralizumab (n = 63, AQP4-AK-positiv: n = 41) Placebo (n = 32, AQP4-AK-positiv: n = 23) b) Anzahl der <u>behandelten</u> Patienten Satralizumab (n = 63, AQP4-AK-positiv: n = 41) Placebo (n = 32, AQP4-AK-positiv: n = 23) c) Anzahl der <u>ausgewerteten</u> Patienten Satralizumab (n = 63, AQP4-AK-positiv: n = 41) Placebo (n = 32, AQP4-AK-positiv: n = 23) Datenschnitt: 12.10.2018
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn (erster Patient aufgenommen): 05.08.2014 • Klinischer Datenschnitt: 12.10.2018 (1,5 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten) • Screening: 28 Tage • Doppelt verblindete Studienphase: bis 1,5 Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten • OLE: mindestens 96 Wochen • Nachbeobachtung: 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie (OLE und Nachbeobachtung) läuft noch. Geplantes Studienende: 03/2022

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT-Flussdiagramm SakuraStar (BN40900)

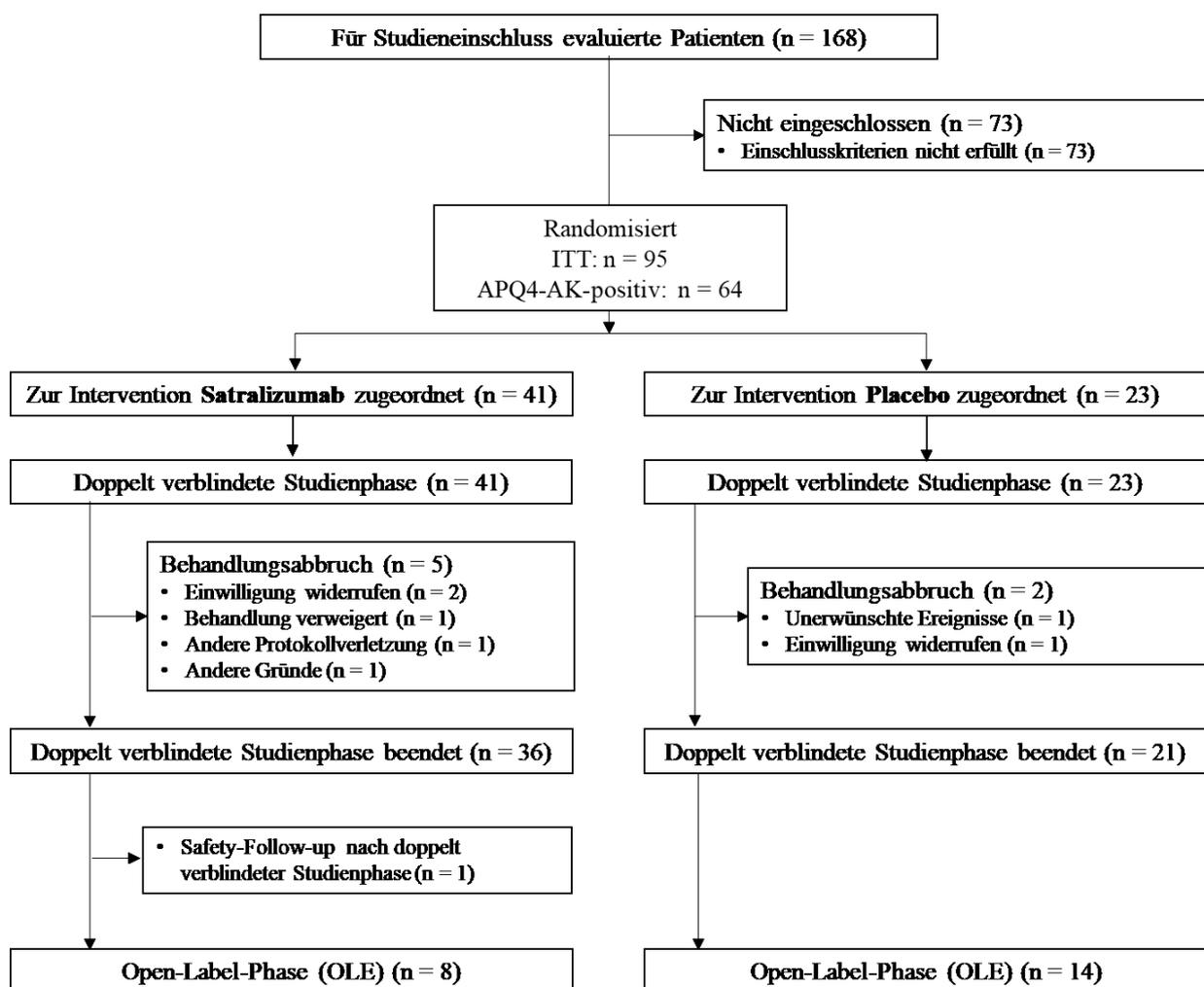


Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für SAKuraSky (BN40898)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele/Fragestellung:</p> <p>Die Fragestellung der Studie war, ob Patienten ab 12 Jahren mit NMOSD von Satralizumab zusätzlich zu einer immunsupprimierenden Basistherapie profitieren. Weiterhin sollten die Sicherheit, die Pharmakodynamik, die Pharmakokinetik und die Immunogenität von Satralizumab untersucht werden.</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (TFR, Time to first relapse) während der doppelt verblindeten Studienphase <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsschübe: Anteil schubfreier Patienten, jährliche Schubrate • Sehschärfe (Snellen-Chart) • Fatigue (FACIT-Fatigue-Score) • Schmerz (VAS) • Fortschreiten der Behinderung (EDSS/FSS, mRS) • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) • Subjektive Belastung von Pflegepersonen (ZBI) <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Sicherheit und Verträglichkeit <p><u>Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Pharmakokinetik, Immunogenität und Pharmakodynamik <p><u>Statistische Hypothese</u></p> <p>Folgende Hypothesen wurden getestet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • H0 (Nullhypothese): keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe in der doppelt verblindeten Studienphase • H1 (Alternativhypothese): statistisch signifikanter Unterschied in der Zeit bis zum Auftreten eines Schubes zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe in der doppelt verblindeten Studienphase <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes wurde über einen zweiseitigen Log-Rank-Test mit Stratifizierung nach der jährlichen Schubrate zu Studienbeginn ($1; > 1$) und der geografischen Region (Asien vs. Europa/andere) verglichen. Satralizumab gilt als überlegen, wenn der zweiseitige Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ statistisch signifikant zugunsten von Satralizumab war.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; parallele Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 1:1 Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) + immunsupprimierende Therapie <u>oder</u> Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) + immunsupprimierende Therapie. Nach einem Schub bzw. nach dem klinischen Datenschnitt folgte eine Open-Label-Phase (OLE, Open label extension); alle Patienten erhielten Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) + immunsupprimierende Therapie, die verändert werden durfte.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll 2.0 (29.11.2013, bevor Patienten in die Studie eingeschlossen wurden):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Definition der NMOSD (AQP4-AK-positive Patienten) • Erweiterung auf Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren • Modifikation des Ausschlusskriteriums zur Leukozytenzahl (Berücksichtigung des Einflusses immunsupprimierender Therapien) <p>Protokoll 3.0 (27.02.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlicher Endpunkt Suizidalität (C-SSRS) auf Anforderung der FDA • Beschränkung des Anteils von AQP4-AK-negativen Patienten auf 30 % (spiegelt die Situation im klinischen Alltag wider) <p>Protokoll 4.0 (18.12.2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für Protokoll-definierte Schübe abgeglichen mit denen der SAKuraStar, welche dort mit dem Studienprotokoll vom 02.09.2014 gemäß FDA Kommentaren angepasst wurden. Die Änderung betrifft die Patienten mit einem EDSS-Baseline-Score von 0 und die Bestimmung des Anstiegs des EDSS für diese Patienten. Es sind keine Patienten in der Studie von dieser Protokolländerung betroffen, da alle Patienten einen EDSS von mindestens 1,0 aufwiesen. • Einschluss von mindestens acht jugendlichen Patienten; Erlaubnis zur kombinierten immunsupprimierenden Therapie • Modifikation der erlaubten und untersagten Optionen zur Notfallbehandlung eines Schubes im Einklang mit der klinischen Praxis • Erhöhung der Zahl von Anrufen, um für alle Patienten eine engmaschigere Kontrolle der Schübe zu gewährleisten. • Verdeutlichung der Kriterien zum Einschluss in die OLE <p>Protokoll 5.0 (03.06.2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der OLE (bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Satralizumab oder der Entscheidung des Sponsors, das Entwicklungsprogramm abzubrechen; davor: für 48 Wochen) • Einschluss von AQP4-AK-negativen Jugendlichen erlaubt <p>Protokoll 6.0 (19.10.2015):</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verdeutlichung, dass sich die Grenze von 30 % für die AQP4-AK-negativen Patienten nur auf Erwachsene bezieht <p>Protokoll 7.0 (14.12.2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche können in die OLE eingeschlossen werden, sobald die Gesamtzahl bestätigter Protokoll-definierter Schübe 26 erreicht • Mindestanzahl jugendlicher Patienten mit AQP4-AK von sechs auf vier geändert • Ausgestaltung der Spritze mit zusätzlicher Sicherheitsvorrichtung für die OLE <p>Protokoll 8.0 (17.04.2017):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Betrifft nur die in der OLE verwendete Spritze <p>Änderungen bezüglich der Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) zur Bestimmung des AQP4-AK-Status • Neutralisierende AK: aufgrund mangelnder Sensitivität des Nachweises nicht berichtet • Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt: Zeit bis zum Auftreten eines klinischen Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde • Subgruppenanalysen zur Sicherheit aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NMO- oder NMOSD-Diagnose <ol style="list-style-type: none"> a. NMO gemäß den Diagnosekriterien von 2006: Optikusneuritis + akute Myelitis + mindestens zwei der folgenden Kriterien: Wirbelsäulenläsion über mindestens 3 Wirbelkörper oder Gehirn-MRT nicht in Übereinstimmung mit den Kriterien für Multiple Sklerose oder Nachweis von AQP4-AK b. NMOSD: Nachweis von AQP4-AK und entweder longitudinale Myelitis oder Optikusneuritis 2. Mindestens zwei dokumentierte Schübe in den letzten zwei Jahren, davon mindestens ein dokumentierter Schub in den letzten zwölf Monaten vor dem Screening 3. EDSS: 0 – 6,5 4. Alter: 12 – 74 Jahre 5. Fähigkeit und Bereitschaft, schriftliche Teilnahmeinwilligung abzugeben und den Anforderungen des Protokolls zu folgen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Eine seit mindestens acht Wochen stabile Basistherapie als Monotherapie mit einem der folgenden Medikamente: Azathioprin; Mycophenolat-Mofetil (MMF); orale Glukokortikoide. Für Studienteilnehmer zwischen 12 und 17 Jahren waren auch folgende Kombinationen von Medikamenten erlaubt: Azathioprin + orale Glukokortikoide; MMF + orale Glukokortikoide</p> <p>Der Anteil der AQP4-AK-negativen Patienten war auf 30 % der Studienpopulation beschränkt.</p> <p>Es mussten mindestens acht jugendliche Patienten (12 – 17 Jahre) in die Studie aufgenommen werden, vier davon mussten AQP4-AK-positiv sein.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p><u>Medikamentenbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorangegangene Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor, Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation 2. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD20, Eculizumab, Belimumab, Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn 3. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD4, Cladribin oder Mitoxantron innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn 4. Behandlung mit einem experimentellen Wirkstoff innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn <p><u>Ausschlusskriterien für die allgemeine Sicherheit</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Schwangerschaft oder Stillzeit 6. Positiver Schwangerschaftstest oder Verweigerung, während und mindestens drei Monate nach der Behandlung verlässliche Verhütungsmethoden einzusetzen 7. Operationen (ausgenommen kleine Eingriffe) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn 8. Hinweise auf andere demyelinisierende Erkrankungen oder progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) 9. Hinweise auf schwerwiegende, unkontrollierte Begleiterkrankungen, welche gegen die Teilnahme sprechen könnten, wie z. B. andere Erkrankungen des Nervensystems, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hämatologische Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Muskelerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen, urologische Erkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems, angeborene oder erworbene schwere Immunschwäche 10. Eine bekannte aktive Infektion (ausgeschlossen Nagelpilz oder Karies) innerhalb von vier Wochen vor Studienbeginn 11. Hinweise auf eine aktive chronische Hepatitis B oder C 12. Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Vorgeschichte innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Divertikulitis in der Vorgeschichte, wenn vom Prüfarzt als problematisch angesehen</p> <p>14. Hinweise auf eine aktive Tuberkulose</p> <p>15. Hinweise auf eine aktive interstitielle Lungenerkrankung</p> <p>16. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von sechs Wochen vor Studienbeginn</p> <p>17. Vorgeschichte maligner Erkrankungen innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn</p> <p>18. Vorgeschichte von schwerwiegenden allergischen Reaktionen auf einen biologischen Wirkstoff</p> <p>19. Aktive Suizidgedanken innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn, oder Vorgeschichte eines Selbstmordversuchs innerhalb von 3 Jahren vor Studienbeginn</p> <p><u>Laborbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <p>20. Leukozytenzahl < $3,0 \times 10^3/\mu\text{L}$</p> <p>21. Absolute Neutrophilenzahl < $2,0 \times 10^3/\mu\text{L}$</p> <p>22. Absolute Lymphozytenzahl < $0,5 \times 10^3/\mu\text{L}$</p> <p>23. Thrombozytenzahl < $10 \times 10^4/\mu\text{L}$</p> <p>24. Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) > 1,5 × oberer Normwert (Upper limit of normal, ULN)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd. / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. (Japan, Südkorea, Taiwan)</p> <p>SAkuraSky wurde in 11 Ländern und 36 Studienzentren durchgeführt: Frankreich (1), Deutschland (3), Ungarn (1), Italien (4), Japan (10), Polen (6), Spanien (2), Taiwan (4), Ukraine (1), Großbritannien (3), USA (1)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Dosierung und Administration:</p> <p>Im Satralizumab-Arm erhielten die Patienten 120 mg Satralizumab als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen. Die Patienten im Placebo-Arm erhielten Placebo. In beiden Armen wurde die immunsupprimierende Basistherapie, wie in Einschlusskriterium 6 beschrieben, fortgesetzt. Dabei durften vorher festgelegte Dosen nicht überschritten werden; eine Dosiserhöhung oder ein Therapiewechsel waren nicht erlaubt. Eine Dosissenkung war im Fall von Sicherheitsgründen erlaubt.</p> <p>Nach jeder Injektion wurden die Patienten noch für mindestens eine Stunde beobachtet.</p> <p>Während der OLE erhielten alle Patienten Satralizumab (120 mg subkutane) in den Wochen 0, 2, 4 und dann alle vier Wochen.</p> <p>Patienten, die während der doppelt verblindeten Studienphase aufgrund eines Schubes mit einer Notfalltherapie behandelt wurden, begannen nach Stabilisierung mit der Satralizumab-Behandlung in der OLE. Patienten, die keine Notfalltherapie bekamen und in die OLE aufgenommen wurden, begannen mit der Satralizumab-Behandlung vier Wochen nach der letzten Dosis in der doppelt verblindeten Studienphase.</p> <p>Die Notfalltherapie beinhaltete Glukokortikoide i.v., Immunglobuline i.v. und/oder Apherese.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Schmerzmedikation war erlaubt, die Dosis durfte erhöht und das Schmerzmedikament gewechselt werden. Eine Dosisverringerung oder eine Unterbrechung der Behandlung waren nur aus Sicherheitsgründen erlaubt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt</u> Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (TFR) während der doppelt verblindeten Studienphase</p> <p>Definition Protokoll-definierter Schub: Als Protokoll-definierter Schub gilt ein Schub mit Bestätigung durch ein klinisches Endpunkt-Komitee. Neurologische Symptome, die NMOSD zugeordnet werden können, mussten > 24 Stunden anhalten und eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg um mindestens einen Punkt im EDSS-Score (oder um zwei Punkte, wenn der EDSS-Ausgangswert gleich null war) • Ein Anstieg um mindestens zwei Punkte in einer FSS-Domäne • Ein Anstieg um mindestens einen Punkt in mindestens zwei FSS-Domänen bei einem Ausgangswert von ≥ 1 • Ein Anstieg um mindestens einen Punkt im FSS eines Auges bei einem Ausgangswert für dieses Auge von ≥ 1. <p>Basis für die Veränderung war jeweils der letzte erhobene EDSS-/FSS-Wert. Eine Veränderung im FSS musste mindestens eines der folgenden Funktionssysteme betreffen: pyramidales System, zerebelläres System, Hirnstamm, sensorisches System, Darm/Blase oder visuelles System (einzelnes Auge).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung im VAS-Score für Schmerz zu Woche 24 • Änderung im FACIT-Fatigue-Score zu Woche 24 • Veränderung vom Ausgangswert des SF-36 und dessen Komponenten • Veränderung vom Ausgangswert der EQ-5D-VAS-Skala • Anteil schubfreier Patienten • Jährliche Schubrate • Veränderung vom Ausgangswert im Score der modifizierten Rankin-Skala (mRS) • Veränderung vom Ausgangswert im Score für das Zarit Burden Interview (ZBI) • Veränderung vom Ausgangswert im EDSS-Score • Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (jegliche UE, UE nach Schweregrad) • SUE, UE mit Todesfolge • UE, die zum Therapieabbruch führen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen • UE von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Potentieller medikamentös induzierter Leberschaden (ALT oder AST erhöht (> 3× ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin (> 2× ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus) ○ Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation • Ausgewählte unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektionen, die mit i.v. Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Medikamenten behandelt werden müssen ○ Opportunistische Infektionen, die mit oralen Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Medikamenten behandelt werden müssen ○ Injektionsbedingte Reaktionen (Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Injektion der Studienmedikation) • Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, klinische Laboruntersuchungen • 12-Kanal-EKG • Suizidalität (C-SSRS) <p><u>PK/PD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentration von Satralizumab über die Zeit • Serumkonzentration von IL-6 über die Zeit • Serumkonzentration des löslichen IL-6R über die Zeit • Serumkonzentration des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hsCRP) über die Zeit • Anti-AQP4-AK-Konzentration im Blut über die Zeit • Plasmablasten-Konzentration im Blut über die Zeit • Anzahl Studienteilnehmer mit AK gegen Satralizumab <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Visiten fanden statt zum Screening, zu Behandlungsbeginn (Baseline), zu Woche 2, Woche 4 und dann alle vier Wochen. Schübe, unerwünschte Ereignisse und Begleitmedikationen wurden kontinuierlich erfasst. EDSS/FSS, Sehtests, SF-36, VAS für Schmerz, FACIT-Fatigue, mRS, EQ-5D, ZBI wurden zu Behandlungsbeginn und dann alle 24 Wochen erhoben. Sicherheits-Follow-up nach Behandlungsende: 24 Wochen (48 Wochen für Jugendliche)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	siehe 3b
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die SakuraSky wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes bezieht. Bei einer erwarteten relativen Risikoreduktion von 66,5 % unter Satralizumab für diesen Endpunkt, der auf einem Signifikanzniveau von 5 % (zweiseitiger Test) bewertet wird, wurde die erforderliche Fallzahl auf insgesamt 70 Patienten (1:1-Randomisierung) berechnet. Unter Berücksichtigung einer Studienabbruchrate (über 2 Jahre) von 10 % liegt die statistische Power des Vergleichs bei etwa 80 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt. Ein Protokoll-definierter Schub führte für den jeweiligen Patienten zur Beendigung der doppelt verblindeten Studienphase und zum Übergang in die OLE. Der klinische Datenschnitt für die primäre Analyse war definiert als der Zeitpunkt, zu dem der 26. Protokoll-definierte Schub auftrat.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 anhand einer vordefinierten Randomisierungsliste in die beiden Studienarme randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien und Europa versus andere) und jährlicher Schubrate zu Studienbeginn (1 versus > 1, basierend auf den letzten beiden Jahren vor dem Screening).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierungsliste wurde vorab definiert. Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich. Die erste Behandlung erfolgte am gleichen Tag wie die Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten wurden durch das medizinische Studienpersonal anhand der a priori definierten Ein-/Ausschlusskriterien nach Screening in die Studie aufgenommen. Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Dazu diente eine a priori definierte Randomisierungsliste. Die Materialien für die Randomisierung wurden von einem unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Bezüglich des primären Endpunktes wurde zwischen einem behandelnden Prüfarzt und einem Assessor zur Untersuchung unterschieden.</p> <p>Die doppelt verblindete Studienphase begann mit dem Tag der Randomisierung und endete – je nachdem, was zuerst eintrat – am Tag des klinischen Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Patienten mit fehlender Nachbeobachtung (Lost-to-follow-up), dem Tag des letzten Kontakts.</p> <p>Außerdem waren alle Studienbeteiligten für bestimmte Laborergebnisse, welche die Patientenzuteilung offenlegen könnten, verblindet.</p> <p>Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikamente (Satralizumab und Placebo) waren in Verpackung, Verabreichungsart und Erscheinungsbild nicht unterscheidbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt (Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes, TFR):</u></p> <p>Die primäre Auswertung des primären Endpunktes TFR basierte auf der ITT-Population. Die TFR zwischen der Satralizumab- und der Placebo-Gruppe wurde über einen zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach der jährlichen Schubrate (1 vs. > 1) und die geografische Region (Asien vs. Europa und andere) ermittelt. Zur Abschätzung der TFR in jedem Behandlungsarm wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet.</p> <p>Der Behandlungseffekt wurde als HR mit 95%-KI unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells abgeschätzt (Stratifizierung nach jährlicher Schubrate und geografischer Region).</p> <p>Zudem wurde der Anteil Patienten ohne Schub in 6-Monats-Intervallen auf Basis der Kaplan-Meier-Methode mit 95%-KI bestimmt.</p> <p>Eine Zensierung erfolgte entweder am Ende der doppelt verblindeten Studienphase, bei Behandlungswechsel / Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines Schubes.</p> <p>Für den primären Endpunkt wurden eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Schübe: alle vom Prüfarzt berichteten Schübe wurden als Ereignis gewertet • Behandelte klinische Schübe: Schübe, die mit einer Notfalltherapie behandelt wurden

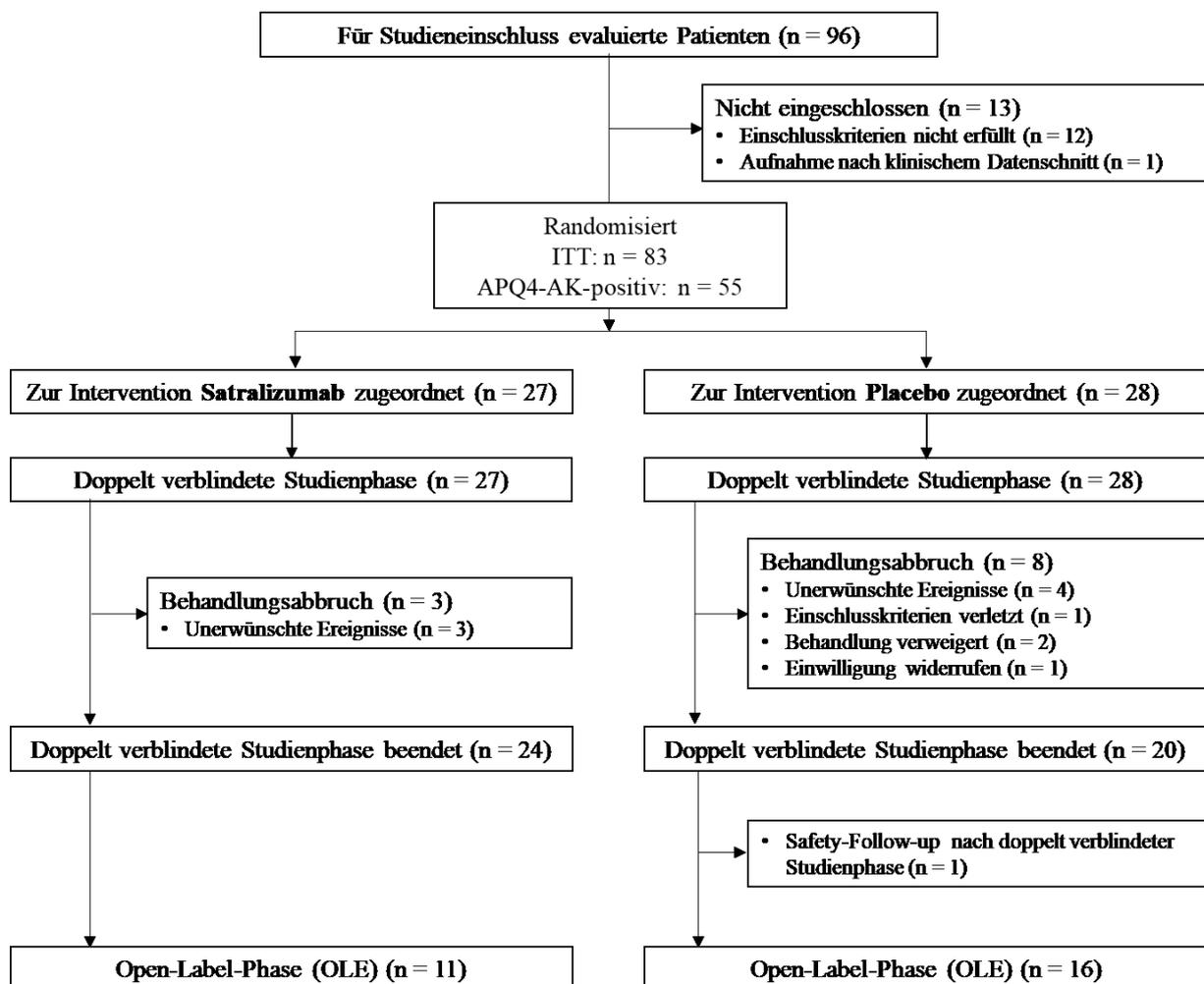
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes bezogen auf den EDSS/FSS-Wert zu Studienbeginn (statt bezogen auf den letzten EDSS/FSS-Wert vor Auftreten des Schubes) • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes ohne Einschränkung zum Zeitpunkt der EDSS/FSS-Bestimmung. • Zeit bis zum Auftreten eines behandelten Schubes mit Ereignis Optikusneuritis <p>Die Signifikanz wurde jeweils über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ geprüft.</p> <p><u>Wichtigste sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im VAS-Score für Schmerz vom Ausgangswert zu Woche 24, Analyse mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) • Veränderung im FACIT-Fatigue-Score vom Ausgangswert zu Woche 24, Analyse mittels ANCOVA <p>Hierbei dienten die Messwerte zu Behandlungsbeginn und die Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten. Fehlende Daten wurden durch Imputation des Ausgangswerts (BOCF, Baseline observation carried forward) ersetzt.</p> <p>Die Signifikanz wurde jeweils über einen zweiseitigen Test auf dem Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ geprüft.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären sowie die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <p><u>Alter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 18 Jahre • ≥ 18 Jahre <p><u>NMO/NMOSD- und AQP4-AK-Status</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NMO • NMOSD • NMO und AQP4-AK-positiv • NMO und AQP4-AK-negativ • NMO/NMOSD und AQP4-AK-positiv <p><u>Immunsupprimierende Basistherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin • MMF • Orale Glukokortikoide • Azathioprin + orale Glukokortikoide • MMF + orale Glukokortikoide <p><u>Jährliche Schubrate, basierend auf den letzten beiden Jahren vor dem Screening</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 • > 1 <p><u>Geografische Region</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Asien • Europa/andere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Herkunft</u> <ul style="list-style-type: none"> • Japanische Patienten • Nicht-japanische Patienten <u>AK gegen das Arzneimittel (Anti-drug antibody, ADA)</u> <ul style="list-style-type: none"> • ADA-negativ • ADA unbeeinflusst • Durch die Behandlung erhöhter ADA-Spiegel • Behandlungsinduzierte ADA <p>Da der ADA-Status nicht bei den Placebo-Patienten bestimmt wurde und mit der PK-Konzentration des Studienmedikaments korreliert, sind ADA-Subgruppenanalysen nicht im CSR inkludiert.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der <u>randomisierten</u> Patienten Satralizumab (n = 41, AQP4-AK-positiv: n =27) Placebo (n = 42, AQP4-AK-positiv: n = 28) b) Anzahl der <u>behandelten</u> Patienten Satralizumab (n = 41, AQP4-AK-positiv: n =27) Placebo (n = 42, AQP4-AK-positiv: n = 28) c) Anzahl der <u>ausgewerteten</u> Patienten Satralizumab (n = 41, AQP4-AK-positiv: n =27) Placebo (n = 42, AQP4-AK-positiv: n = 28) Datenschnitt: 06.06.2018
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe CONSORT-Flussdiagramm
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbeginn (erster Patient randomisiert): 20.02.2014 • Klinischer Datenschnitt: 06.06.2018 (Tag des 26. Protokoll-definierten Schubes) • Screening: 28 Tage • Doppelt verblindete Studienphase: bis zum 26. Protokoll-definierten Schub • OLE: mindestens 48 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Nachbeobachtung: 24 Wochen (Erwachsene), 48 Wochen (Jugendliche)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie (OLE und Nachbeobachtung) läuft noch. Geplantes Studienende: 03/2022
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

CONSORT-Flussdiagramm SAKuraSky (BN40898)



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SAKuraStar (BN40900)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report - Study BN40900, Report No. 1089825, June 2019	A
Study Protocol - BN40900, Version 8, June 2018	B
Statistical Analysis Plan - BN40900, Version 7, November 2018	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; parallele Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 2:1 Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) oder Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen).

A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 2:1 anhand einer vordefinierten Randomisierungsliste in die beiden Studienarme randomisiert.

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die SAKuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüffärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die SAKuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüffärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen wurden nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und der Baseline-Charakteristika vergleichbar.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die SAKuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit paralleler Gruppeneinteilung. Die Randomisierung wurde computergestützt mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem und somit adäquat durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitsschübe – Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsschübe – Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüffärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

A, B, C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fortschreiten der Behinderung – Zeit bis zur EDSS-Progression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte

gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Analyse des EDSS liegen keine sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fortschreiten der Behinderung**• Veränderung vom Ausgangswert im T25W****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Sehschärfe – Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf allen randomisierten Patienten im Anwendungsgebiet von Satralizumab, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fatigue – Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf

eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Schmerz – Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand – Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung vom Ausgangswert im SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

- **Unerwünschte Ereignisse (UE)**
 - Zeit bis zum Auftreten eines UE
 - Zeit bis zum Auftreten eines milden UE
 - Zeit bis zum Auftreten eines moderaten UE
 - Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE
 - Zeit bis zum Auftreten eines UE mit Todesfolge
 - Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden UE (SUE)
 - Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)**
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Potentieller medikamentös induzierter Leberschaden (ALT oder AST erhöht ($> 3 \times$ ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin ($> 2 \times$ ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus)
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Infektion, die eine Behandlung mit intravenöser anti-infektiöser Therapie erfordert
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Potentielle Infektion durch opportunistische Erreger
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Injektionsbedingte Reaktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfmärkte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationalen Standards für die Safety-Population. Sie bezog sich auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Satralizumab, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Population im Anwendungsgebiet von Satralizumab. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktbene als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für SAKuraSky (BN40898)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report - Study BN40898, Report No. 1089823, May 2019	A
Study Protocol - BN40898, Version 8, April 2017	B
Statistical Analysis Plan - BN40898, Version 9, April 2018	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; parallele Gruppeneinteilung im Zuteilungsverhältnis 1:1 Satralizumab (120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) + immunsupprimierende Therapie (IST) oder Placebo (subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und dann alle vier Wochen) + IST.
A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels interaktiven Sprach- und Webdialogsystems im Verhältnis 1:1 anhand einer vordefinierten Randomisierungsliste in die beiden Studienarme randomisiert.
A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung der Patienten erfolgte durch das interaktive Sprach- und Webdialogsystem computergeneriert. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die SAKuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.

A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die SAKuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet, bis entweder die Behandlung abgeschlossen war oder ein Patient vorzeitig aus der Studie ausschied. Eine Entblindung war in medizinischen Notfällen (in denen die Kenntnis des Behandlungsarms relevant für die weitere Behandlung ist) oder bei regulatorischen Anforderungen auf Einzelfallbasis möglich.

A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen wurden nach einem präspezifizierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und der Baseline-Charakteristika vergleichbar.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die SAKuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie mit paralleler Gruppeneinteilung. Die Randomisierung wurde computergestützt mit einem interaktiven Sprach- und Webdialogsystem und somit adäquat durchgeführt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Krankheitsschübe – Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsschübe – Anteil Patienten ohne Protokoll-definierten Schub

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Krankheitsschübe – Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet. Der EDSS wurde durch einen Endpunkterheber bewertet, der nicht in die medizinische Betreuung des Patienten involviert war. Protokoll-definierte Schübe waren definiert als klinische Schübe, die durch ein klinisches Endpunkt-Komitee bestätigt wurden.

A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fortschreiten der Behinderung – Zeit bis zur EDSS-Progression**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüffärzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Analyse des EDSS liegen keine sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sehschärfe – Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf allen randomisierten Patienten im Anwendungsgebiet von Satralizumab, sodass das ITT-Prinzip adäquat

umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Fatigue – Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Schmerz – Veränderung vom Ausgangswert im VAS-Score für Schmerz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand – Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Veränderung vom Ausgangswert im SF-36**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfarzte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse (Auswertung mittels MMRM) basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die Analyse basiert auf der AQP4-AK-positiven Population. Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt wurde alle 24 Wochen im Verlauf der Studie erhoben, jedoch nicht in einer gesonderten Visite bei Auftreten eines Schubes; dies könnte das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

- **Unerwünschte Ereignisse (UE)**
 - Zeit bis zum Auftreten eines UE
 - Zeit bis zum Auftreten eines milden UE
 - Zeit bis zum Auftreten eines moderaten UE
 - Zeit bis zum Auftreten eines schweren UE
 - Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden UE (SUE)
 - Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Zeit bis zum Auftreten eines UE mit Todesfolge
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)**
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Potentieller medikamentös induzierter Leberschaden (ALT oder AST erhöht ($> 3 \times$ ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin ($> 2 \times$ ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus)
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Infektion, die eine Behandlung mit intravenöser anti-infektiöser Therapie erfordert
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Potentielle Infektion durch opportunistische Erreger
 - Zeit bis zum Auftreten eines AESI: Injektionsbedingte Reaktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Studienbeteiligten (Patienten, Prüfmärkte, Personal für Untersuchungen, Datenanalysten und der Sponsor) waren während der doppelt verblindeten Studienphase verblindet.
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationalen Standards für die Safety-Population. Sie bezog sich auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Satralizumab, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.
A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde durch einen verblindeten Endpunkterheber erhoben. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Population im Anwendungsgebiet von Satralizumab. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen, SAKuraStar (BN40900) und SAKuraSky (BN40898)

Das vorliegende Dossier basiert auf den Zulassungsstudien SAKuraStar und SAKuraSky. Analysen und Abbildungen sind in einem separaten Dokument dargestellt, das mit dem Nutzendossier eingereicht wurde.