

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Satralizumab

Datum der Veröffentlichung: 15. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Hintergrund.....	9
1 Fragestellung.....	10
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	11
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	11
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien.....	11
2.2.1 Studie BN40900 (SAkuraStar)	11
2.2.2 Studie BN40898 (SAkuraSky).....	17
2.3 Endpunkte.....	23
2.3.1 Mortalität.....	24
2.3.2 Morbidität.....	24
2.3.3 Lebensqualität	38
2.3.4 Sicherheit	39
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	41
2.4 Statistische Methoden	42
2.5 Bewertung des Verzerrungspotentials	45
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	48
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	48
3.2 Mortalität	52
3.3 Morbidität.....	52
3.3.1 Krankheitsschübe.....	52
3.3.2 Behinderungsprogression EDSS-/FSS-basiert.....	54
3.3.3 Behinderungsprogression T25FW-basiert	59
3.3.4 Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest	59
3.3.5 Patientenberichtete Endpunkte „Fatigue“, „Schmerz“ und „Gesundheitszustand“	60
3.4 Lebensqualität	60
3.5 Sicherheit.....	61
3.5.1 Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse.....	61
3.5.2 Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term.....	62
3.5.3 Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term	64
3.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term	65
3.5.5 Unerwünschte Ereigniss von besonderem Interesse	66

4	Diskussion der Methodik und Ergebnisse	67
4.1	Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Satralizumab	67
4.2	Design und Methodik der Studien	67
4.2.1	Studie SAKuraStar	67
4.2.2	Studie SAKuraSky	70
4.3	Mortalität	72
4.4	Morbidität	72
4.5	Lebensqualität	74
4.6	Sicherheit	74
5	Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	77
6	Zusammenfassung der Nutzenbewertung	78
	Referenzen	81
	Anhang	83

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	11
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie SAKuraStar.....	11
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie SAKuraStar.....	15
Tabelle 4:	Charakterisierung der Studie SAKuraSky.....	17
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention in der Studie SAKuraSky.....	20
Tabelle 6:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	23
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte während der doppelblinden Studienperiode der Studien SAKuraStar und SAKuraSky.....	41
Tabelle 8:	Definition der Analysepopulationen.....	43
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der Studien SAKuraStar und SAKuraSky bezogen auf die bewertungsrelevanten Subpopulationen.....	45
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte.....	46
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben zur Studie SAKuraStar.....	48
Tabelle 12:	Allgemeine Angaben zur Studie SAKuraSky.....	49
Tabelle 13:	Charakterisierung der AQP4-AK-positiven Subpopulation der Studien SAKuraStar und SAKuraSky.....	50
Tabelle 14:	Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar.....	52
Tabelle 15:	Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky.....	53
Tabelle 16:	Zeit bis zur EDSS-Progression während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar.....	54
Tabelle 17:	Zeit bis zur EDSS-Progression während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky.....	55
Tabelle 18:	Ergebnisse des FSS und des Scores zur Gehfähigkeit in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar.....	57
Tabelle 19:	Ergebnisse des FSS und des Scores zur Gehfähigkeit in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky.....	58
Tabelle 20:	Ergebnisse zur Sehschärfe in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar.....	59
Tabelle 21:	Ergebnisse zur Sehschärfe in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky.....	60
Tabelle 22:	Zusammenfassung zu den UE in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar.....	61
Tabelle 23:	Zusammenfassung zu den UE in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky.....	61

Tabelle 24:	UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar	62
Tabelle 25:	UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky	63
Tabelle 26:	Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar	64
Tabelle 27:	Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky	64
Tabelle 28:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar	65
Tabelle 29:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky	65
Tabelle 30:	UE von besonderem Interesse in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar	66
Tabelle 31:	UE von besonderem Interesse in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSkyr	66
Tabelle 32:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	78
Tabelle 33:	Anteil der Personen in der Auswertung für den T25FW (Studie SAKuraStar) und die patientenberichteten Endpunkte (Studien SAKuraStar und SAKuraSky) in den bewertungsrelevanten Subpopulationen	83
Tabelle 34:	Zusammenfassung zu den UE in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar	84
Tabelle 35:	UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar	85
Tabelle 36:	Zusammenfassung zu den UE in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky	86
Tabelle 37:	UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar	53
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky	54
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EDSS-Progression während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar.....	55
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EDSS-Progression während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky	56

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AQP4-AK	Aquaporin-4-Antikörper
AST	Aspartat-Aminotransferase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FSS	Functional System Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL-6	Interleukin-6
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LCSLC	Low-Contrast Sloan Letter Chart
MCS	Mentale Summenskala (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed effect model repeat measurement)
mRS	modified Rankin-Scale
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis Functional Composite
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
OLE	Open-Label-Extensionsperiode (Open Label Extension)
PCS	Körperliche Summenskala (Physical Component Summary)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ROC	Receiver Operating Characteristic

SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short-Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T25FW	Timed 25-Foot Walk
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Satralizumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Satralizumab in seiner Sitzung am 12. Oktober 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 6. Juli 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Satralizumab (Enspryng®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation:

Als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-positiv sind.

Satralizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Kortikosteroiden, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) angewendet werden. Die Dosierung bei Jugendlichen ≥ 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und bei Erwachsenen ist identisch [22]:

- Die empfohlene Initialdosis für die ersten 3 Anwendungen beträgt 120 mg als subkutane Injektion alle 2 Wochen (erste Dosis in Woche 0, zweite Dosis in Woche 2, dritte Dosis in Woche 4).
- Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 120 mg als subkutane Injektion alle 4 Wochen.
- Dauer der Behandlung: Satralizumab ist zur Langzeitbehandlung vorgesehen.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Satralizumab				
Studie BN40898 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studie BN40900 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
Studie SA-001JP	Nein	Nein	Nein	Abweichende Population: Gesunde
Studie SA-105JP	Nein	Nein	Nein	Abweichende Population: Rheumatoide Arthritis

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR [7].

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZN: Zusatznutzen.

Zur Nutzenbewertung für Satralizumab herangezogene Studien und Daten

- Dossier des pU zu Satralizumab
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studien
 - BN40898 (SAkuraSky) [20] und
 - BN40900 (SAkuraStar) [21]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Satralizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf den Zulassungsstudien BN40900 (SAkuraStar) und BN40898 (SAkuraSky). Die Studien und die untersuchten Interventionen werden in den Tabellen 2–5 charakterisiert.

2.2.1 Studie BN40900 (SAkuraStar)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie SAkuraStar

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie SAkuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (2:1) mit anschließender Open-Label-Extensionsperiode zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Erwachsenen mit einer NMOSD. Die Randomisierung zur Behandlungsgruppe erfolgte stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion vs. Immunsuppressiva/andere) • letzter Schub im Jahr vor Baseline (erster Schub vs. wiederkehrender Schub). <p>Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienphase definiert. Es wurden 95 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Studie umfasst folgende Studienperioden:</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Screening:</u> innerhalb von 28 Tagen vor Baseline.</p> <p><u>Doppelblinde Studienperiode:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung nach randomisierter Zuteilung mit Satralizumab oder Placebo bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes oder bis zum Ende der Studienperiode, je nach dem was früher eintrat. • Das Ende der doppelblinden Studienperiode war definiert als Zeitpunkt des Erreichens einer Gesamtanzahl von 44 Protokoll-definierten Schüben oder – gemäß Ergänzung im Studienprotokoll Version 8 – nach 1,5 Jahren nach Randomisierung des/der letzten Studienteilnehmenden (= primärer Datenschnitt). <p><u>Safety Follow-up:</u> 24-wöchige Nachbeobachtung nach der letzten Dosis bei Personen, die die Studie während der doppelblinden Studienperiode aufgrund eines Schubes abgebrochen hatten.</p> <p><u>Open-Label-Extensionsperiode (OLE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Übergang in die OLE war für Patientinnen und Patienten möglich, <ul style="list-style-type: none"> ○ die einen Protokoll-definierten Schub aufwiesen oder ○ die die doppelblinde Studienperiode abgeschlossen haben. • Behandlung bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Satralizumab oder der Entscheidung des Sponsors, das Entwicklungsprogramm zu beenden. <p>Es liegen die Ergebnisse der doppelblinden Studienperiode vor. Die OLE und Nachbeobachtungen sind noch nicht abgeschlossen. Gemäß Modul 4 des Dossiers wird das Studienende 03/2022 erwartet.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NMO- oder NMOSD-Diagnose <ol style="list-style-type: none"> a) NMO gemäß den Diagnosekriterien von Wingerchuk et al. (2006): <ol style="list-style-type: none"> I. Optikusneuritis und II. akute Myelitis und III. mindestens 2 der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Rückenmarksläsion über mindestens 3 Wirbelkörper oder b. Gehirn-MRT nicht in Übereinstimmung mit den Kriterien für MS oder c. Nachweis von AQP4-AK^{*)} b) NMOSD: Nachweis von AQP4-AK^{*)} und entweder longitudinale Myelitis (einmalige oder wiederkehrende idiopathische Ereignisse) oder Optikusneuritis (einmalig, wiederkehrend oder gleichzeitig bilateral) ^{*)} Der Anteil der AQP4-AK-negativen Personen war auf 30 % der Studienpopulation beschränkt. 2. Mindestens ein dokumentierter Schub (einschließlich des ersten Schubes) in den letzten 12 Monaten vor dem Screening. 3. EDSS-Score 0–6,5. 4. Alter 18–74 Jahre.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <p><u>Krankheitsbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beginn eines Schubes (einschließlich erstem Schub) innerhalb der letzten 30 Tage vor Baseline. <p><u>Therapiebezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Vorangegangene Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor, Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation 3. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD20, Eculizumab, einem monoklonalen AK gegen das lösliche humane BLYS (z. B. Belimumab) oder einer anderen zur Prävention eines MS-Schubes eingesetzten Behandlung (z. B. Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat) innerhalb von 6 Monaten vor Baseline. 4. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD4, Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron innerhalb von 2 Jahren vor Baseline. <p><u>Ausschlusskriterien für die allgemeine Sicherheit</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Schwangerschaft oder Stillzeit. 6. Operationen (ausgenommen kleine Eingriffe) innerhalb von 4 Wochen vor Baseline. 7. Hinweise auf andere demyelinisierende Erkrankungen oder progressive multifokale Leukenzephalopathie. 8. 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 Immundefizienz. 9. Bekannte aktive Infektion (ausgeschlossen Nagelpilz oder Karies) innerhalb von 4 Wochen vor Baseline. 10. Hinweise auf eine aktive chronische Hepatitis B oder C. 11. Divertikulitis in der Vorgeschichte, welche zu einem erhöhten Risiko für Komplikationen führen könnte. 12. Hinweise auf eine aktive Tuberkulose. 13. Hinweise auf eine aktive interstitielle Lungenerkrankung. 14. Erhalt eines Lebend- oder annuiertem Lebendimpfstoffs innerhalb von 6 Wochen vor Baseline. 15. Vorgeschichte maligner Erkrankungen innerhalb von 5 Jahren vor Baseline. 16. Vorgeschichte schwerer allergischer Reaktionen auf einen biologischen Wirkstoff. 17. Aktive Suizidgedanken innerhalb von 6 Monaten vor Screening oder Vorgeschichte eines Suizidversuchs innerhalb von 3 Jahren vor Screening. 18. Vorgeschichte eines Stevens-Johnson-Syndroms. <p><u>Laborbezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 19. Laboranormalitäten <ol style="list-style-type: none"> a) Leukozytenzahl $< 3,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ b) Absolute Neutrophilenzahl $< 2,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ c) Absolute Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ d) Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^4/\mu\text{l}$ e) AST oder ALT $> 1,5 \times \text{ULN}$
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Randomisiert zu Satralizumab: N = 63 Davon AQP4-AK-positiv¹⁾: N = 41</p> <p>Randomisiert zu Placebo: N = 32 Davon AQP4-AK-positiv¹⁾: N = 23</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	Orte der Studiendurchführung 44 Studienzentren in 13 Ländern (Bulgarien (3), Kanada (3), Kroatien (1), Georgien (1), Italien (1), Malaysia (1), Polen (2), Rumänien (1), Südkorea (3), Taiwan (1), Türkei (1), USA (20), Ukraine (6)).

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 05.08.2014 • Letzte Visite letzte/r Patient/in: noch ausstehend <p><u>Datenschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Datenschnitt (zum Ende der doppelblinden Studienperiode): 12.10.2018 • Datenschnitt vom 07.06.2019 (ausschließlich Auswertungen zur Sicherheit auf Anforderung der FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens) • Datenschnitt vom 18.02.2020 (nicht präspezifiziert oder von einer Zulassungsbehörde gefordert; ausschließlich für Publikationszwecke)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung im VAS-Score für Schmerz (key secondary endpoint) • Änderung im FACIT-Fatigue-Score (key secondary endpoint) • Änderung im SF-36 • Änderung im EQ-5D • Änderung im T25FW • Anteil schubfreier Patientinnen und Patienten • Jährliche Schubrate • Änderung in der mRS • Änderung im Score für das Zarit Burden Interview • Änderung im EDSS-Score • Änderung in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest • Änderung in der Sehschärfe bei geringem Kontrast (LCSLC) <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schweregrad von UE, SUE, UE von besonderem Interesse • Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, klinische Laboruntersuchungen, 12-Kanal-EKG, Suizidalität (C-SSRS)
Subgruppenanalysen	<p>Subgruppenanalysen waren für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte für folgende Subgruppen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NMO/NMOSD und AQP4-AK-Status zum Screening (5 Kategorien: NMO; NMOSD; NMO und AQP4-AK-positiv; NMO und AQP4-AK-negativ; NMO/NMOSD und AQP4-AK-positiv) • Geographische Region (Asien; Andere) • Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletions-therapie; Immunsuppressiva/Andere) • Art des letzten Schubes im Jahr vor Screening (erste Krankheitsattacke; wiederkehrender Schub) • Status bezüglich AK gegen Satralizumab (negativ; unverändert; therapieverstärkt²⁾; therapieinduziert)

¹⁾ Relevante Subgruppe für die Nutzenbewertung entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Satralizumab.

²⁾ AK-Titer im Vergleich zu Baseline um das Vierfache erhöht.

Abkürzungen: AK: Antikörper; ALT: Alanin-Aminotransferase; AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; AST: Aspartat-Aminotransferase; BLYS: B-Lymphozyten-Stimulator-Protein; CD: Cluster of Differentiation; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IL-6: Interleukin-6; LCSLC: Low-Contrast Sloan Letter Chart; mRS: modified Rankin-Scale; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; NMO: Neuromyelitis optica; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; SF-36: Short-Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; T25FW: Timed 25-Foot Walk; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie SAKuraStar

Intervention	Kontrolle
Doppelblinde Studienperiode	
Satralizumab <ul style="list-style-type: none"> • 120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und danach alle 4 Wochen. • Behandlung bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes¹⁾ oder bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode²⁾. • Weitere Kriterien für einen Therapieabbruch waren definiert³⁾. 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • Als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und danach alle 4 Wochen. • Behandlung bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes¹⁾ oder bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode²⁾. • Kriterien für einen Therapieabbruch waren definiert³⁾.
Open-Label-Extensionsperiode	
<ul style="list-style-type: none"> • Satralizumab 120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und danach alle 4 Wochen⁴⁾⁵⁾. • Behandlung bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Satralizumab oder der Entscheidung des Sponsors, das Entwicklungsprogramm zu beenden. • Personen, bei denen ein Schub während der OLE auftrat, sollten die Behandlung mit Satralizumab nach dem Ermessen des Studienpersonals fortsetzen. 	
Erlaubte Begleitmedikation/-therapien	
<ul style="list-style-type: none"> • Notfalltherapie bei einem klinischen Schub: Pulstherapie mit intravenösen Kortikosteroiden, orale Kortikosteroide zum Ausschleichen, intravenöses Immunglobulin und/oder Apherese (einschließlich Plasmapherese). • Schmerzmedikation (u. a. Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin, Clonazepam, Duloxetin, Tramadol/Paracetamol). Während der doppelblinden Studienperiode sollte die Dosis der Schmerzmedikation stabil gehalten werden: Bei unzureichender Schmerzkontrolle war eine Dosissteigerung oder ein Wechsel der Medikation zulässig. Eine Dosisverringerung und eine vorübergehende Aussetzung der Behandlung waren nur aus Sicherheitsgründen zulässig. 	
Nicht erlaubte (Begleit-)Therapien	
<ul style="list-style-type: none"> • IL-6-Inhibitoren (z. B. Tocilizumab), Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarktransplantation. • Anti-CD4-Therapie, Cladribin, Cyclophosphamid oder Mitoxantron. • Eculizumab, monoklonale AK zur Inhibierung des B-Lymphozyten-Stimulator-Proteins (z. B. Belimumab), Anti-CD20-Therapie (z. B. Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab), eine andere zur Prävention eines MS-Schubes eingesetzte Behandlung (z. B. Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat). • Impfung mit Lebendimpfstoff oder abgeschwächtem Lebendimpfstoff. • Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Tacrolimus). • Kortikosteroide, intravenöses Immunglobulin mit Ausnahme zur Notfallbehandlung. 	

¹⁾ Personen mit einem Schub, der nicht als Protokoll-definierter Schub klassifiziert wurde, sollten (unabhängig von einer Behandlung mit einer Notfalltherapie) die doppelblinde Studienperiode fortsetzen.

²⁾ Ende der doppelblinden Studienperiode: Erreichen einer Gesamtanzahl von 44 Protokoll-definierten Schüben oder nach 1,5 Jahren nach Randomisierung des/der letzten Studienteilnehmenden, je nachdem was zuerst eintritt.

³⁾ Kriterien für Therapieabbruch (nicht abschließend):

- Erfüllen der Abbruchkriterien der Strategie zur Risikominderung und Dosisänderung (Auftreten bestimmter UE).
- Versäumen von 3 aufeinanderfolgenden Dosen der Studienmedikation während der doppelblinden Studienperiode.
- Auftreten von 2 Schüben in der OLE mit einer schwereren Intensität im Vergleich zum letzten Schub vor Baseline.
- Auftreten einer Malignität oder einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf Satralizumab.
- Schwangerschaft.
- Inakzeptable Toxizität.
- Studienabbruch.

⁴⁾ Personen, bei denen ein Protokoll-definierter Schub aufgetreten ist, sollten die Behandlung mit Satralizumab in der OLE nach Erreichen eines stabilen Krankheitszustands beginnen (Tag 31 nach Beginn des Protokoll-definierten Schubs oder später).

⁵⁾ Personen, die die doppelblinde Studienperiode abgeschlossen haben, sollten die Behandlung mit Satralizumab in der OLE 4 Wochen nach der letzten Dosis in der doppelblinden Studienperiode beginnen.

Abkürzungen: AK: Antikörper; CD: Cluster of Differentiation; IL-6: Interleukin-6; MS: Multiple Sklerose; OLE: Open-Label-Extensionsperiode; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Protokolländerungen der Studie SAKuraStar

Es liegen 7 Änderungen des Originalstudienprotokolls vom 14.11.2013 vor. Die wesentlichen Protokolländerungen nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden am 05.08.2014 sind im Folgenden zusammengefasst. Es konnten keine Informationen zur Anzahl der unter den jeweiligen Protokollversionen eingeschlossenen Personen identifiziert werden.

Protokoll 4.0 (02.09.2014)

- Ergänzung von Spezifikationen für Protokoll-definierte Schübe bei Personen mit einem Ausgangswert von 0 in der Expanded Disability Status Scale (EDSS) / Functional System Score (FSS) (Anregung der FDA (U. S. Food and Drug Administration)).
- Ergänzung einer Zensierungsregel für Protokoll-definierte Schübe bei Personen ohne EDSS-Erhebung innerhalb von 7 Tagen: Zensierung zum Zeitpunkt des Auftretens des Schubes.

Protokoll 5.0 (05.11.2015)

- Festlegung, dass nur Personen mit Bestätigung eines Protokoll-definierten Schubes durch das klinische Endpunkt-Komitee in die Open-Label-Extensionsperiode (OLE) eintreten können, um die Anzahl der ausscheidenden Probanden/Probandinnen der doppelblinden Studienperiode zu minimieren. Anpassungen der Zensierungsregeln.
- Änderung der Dauer der OLE: Verlängerung der OLE bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Satralizumab.

Protokoll 6.0 (01.05.2016)

Erhöhung der Fallzahl von 70 auf 90 Personen und Erhöhung der Anzahl bestätigter Protokoll-definierter Schübe für die primäre Analyse von 19 auf 44 aufgrund von veränderten Annahmen zum erwartbaren Hazard Ratio; Veränderung in der erwarteten Studiendauer (38 Monate statt 27).

Protokoll 7.0 (13.07.2017)

Keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen.

Protokoll 8.0 (14.06.2018)

Aktualisierung des Endes der doppelblinden Studienperiode: Maximaldauer 1,5 Jahre nach Randomisierung der/des letzten Teilnehmenden, falls 44 Protokoll-definierte Schübe bis dahin nicht erreicht werden, um eine längere Exposition gegenüber einem Medikament mit unbekanntem Nutzen-Risiko-Verhältnis zu vermeiden.

2.2.2 Studie BN40898 (SAkuraSky)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie SAkuraSky

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie SAkuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) mit anschließender Open-Label-Extensionsperiode zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie im Vergleich zu Placebo plus einer immunsuppressiven Basistherapie bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer NMOSD. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Asien vs Europa/Andere); • jährliche Schubrate zu Baseline (1 vs. > 1). <p>Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode definiert. Gemäß Protokoll sollten 70 Personen in der Studie untersucht werden. In der Altersklasse der 12- bis 17-Jährigen war als Minimum der Einschluss von 8 Personen geplant.</p> <p>Die Studie umfasst folgende Studienperioden:</p> <p><u>Screening:</u> Innerhalb von 28 Tagen vor Baseline.</p> <p><u>Doppelblinde Studienperiode:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung nach randomisierter Zuteilung mit Satralizumab oder Placebo als Add-on-Therapie zu einer immunsuppressiven Therapie entweder bis zum Auftreten eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde und/oder eines Protokoll-definierten Schubes oder bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode. • Das Ende der doppelblinden Studienperiode war definiert als Zeitpunkt des Erreichens einer Gesamtanzahl von 26 Protokoll-definierten Schüben (geschätzte Dauer: ca. 30 Monate). <p><u>Safety Follow-up:</u> 24-wöchige Nachbeobachtung nach der letzten Dosis bei Personen, die die Studie während der doppelblinde Studienperiode aufgrund eines Schubes abgebrochen hatten.</p> <p><u>Open-Label-Extensionsperiode (OLE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Übergang in die OLE war für Patientinnen und Patienten möglich, <ul style="list-style-type: none"> ○ die einen mit einer Notfalltherapie behandelten Schub und/oder einen Protokoll-definierten Schub aufwiesen oder ○ die die doppelblinde Studienperiode abgeschlossen haben. • Modifikation der immunsuppressiven Basistherapie möglich. <p><u>Follow-up für Jugendliche:</u> 48-wöchige Nachbeobachtung nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei 12- bis 17-Jährigen, die die Studie abgebrochen haben oder die Extensionsstudie beendet haben.</p> <p>Es liegen die Ergebnisse der doppelblinden Studienperiode vor. Die OLE und Nachbeobachtungen sind noch nicht abgeschlossen. Gemäß Modul 4 des Dossiers wird das Studienende 03/2022 erwartet.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NMO- oder NMOSD-Diagnose <ol style="list-style-type: none"> a) NMO gemäß den Diagnosekriterien von Wingerchuk et al. (2006): <ol style="list-style-type: none"> I. Optikusneuritis und II. akute Myelitis und III. mindestens 2 der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Rückenmarksläsion über mindestens 3 Wirbelkörper oder b. Gehirn-MRT nicht in Übereinstimmung mit den Kriterien für MS oder c. Nachweis von AQP4-AK[*])

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>b) NMOSD: Nachweis von AQP4-AK^{*)} und entweder longitudinale Myelitis (einmalige oder wiederkehrende idiopathische Ereignisse) oder Optikusneuritis (wiederkehrend oder gleichzeitig bilateral) gemäß Wingerchuk et al. (2007). ^{*)} Der Anteil der AQP4-AK-negativen Personen war auf 30 % der Studienpopulation beschränkt. In der Altersklasse der 12- bis 17-Jährigen mussten mindestens 4 Personen AQP4-AK-positiv sein.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Mindestens 2 dokumentierte Schübe (einschließlich des ersten Schubes) in den letzten 2 Jahren, davon mindestens ein dokumentierter Schub in den letzten 12 Monaten vor dem Screening. 3. EDSS-Score: 0–6,5. 4. Alter: 12–74 Jahre. 5. Seit mindestens 8 Wochen stabile Basistherapie als Monotherapie mit einem der folgenden Medikamente: <ol style="list-style-type: none"> a) Azathioprin b) MMF c) orale Glukokortikoide Für Studienteilnehmende zwischen 12 und 17 Jahren waren auch folgende Kombinationen von Medikamenten erlaubt: <ol style="list-style-type: none"> d) Azathioprin plus orale Glukokortikoide e) MMF plus orale Glukokortikoide <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <p><u>Therapiebezogene Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorangegangene Behandlung mit 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 Baseline. 3. Vorangegangene Behandlung mit Anti-CD4, Cladribin oder Mitoxantron innerhalb von 2 Jahren vor Baseline. <p><u>Ausschlusskriterien für die allgemeine Sicherheit</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Schwangerschaft oder Stillzeit. 5. Operationen (ausgenommen kleine Eingriffe) innerhalb von 4 Wochen vor Baseline. 6. Hinweise auf andere demyelinisierende Erkrankungen oder progressive multifokale Leukenzephalopathie. 7. 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 Immundefizienz. 8. Bekannte aktive Infektion (ausgeschlossen Nagelpilz oder Karies) innerhalb von 4 Wochen vor Baseline. 9. Hinweise auf eine aktive chronische Hepatitis B oder C. 10. Divertikulitis in der Vorgeschichte, welche zu einem erhöhten Risiko für Komplikationen führen könnte. 11. Hinweise auf eine aktive Tuberkulose. 12. Hinweise auf eine aktive interstitielle Lungenerkrankung. 13. Erhalt eines Lebend- oder annuiertem Lebendimpfstoffes innerhalb von 6 Wochen vor Baseline. 14. Vorgeschichte maligner Erkrankungen innerhalb von 5 Jahren vor Baseline. 15. Vorgeschichte schwerer allergischer Reaktionen auf einen biologischen Wirkstoff. 16. Aktive Suizidgedanken innerhalb von 6 Monaten vor Screening, oder Vorgeschichte eines Suizidversuchs innerhalb von 3 Jahren vor Screening.

Charakteristikum	Beschreibung
	<u>Laborbezogene Ausschlusskriterien</u> 17. Laboranormalitäten a) Leukozytenzahl $< 3,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ b) Absolute Neutrophilenzahl $< 2,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ c) Absolute Lymphozytenzahl $< 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ d) Thrombozytenzahl $< 10 \times 10^4/\mu\text{l}$ e) AST oder ALT $> 1,5 \times \text{ULN}$
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Randomisiert zu Satralizumab: N = 41 Davon AQP4-AK-positiv ¹⁾ : N = 27 Randomisiert zu Placebo: N = 42 Davon AQP4-AK-positiv ¹⁾ : N = 28
Ort und Zeitraum der Durchführung	Orte der Studiendurchführung 36 Studienzentren in 11 Ländern (Deutschland (3), Frankreich (1), Großbritannien (3), Italien (4), Japan (10), Polen (6), Spanien (2), Taiwan (4), Ukraine (1); Ungarn (1), USA (1)). Zeitraum der Durchführung <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 20.02.2014 • Letzte Visite letzte/r Patient/in: noch ausstehend <u>Datenschnitte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Datenschnitt zum Zeitpunkt des 26. Protokoll-definierten Schubes: 06.06.2018 • Datenschnitt vom 07.06.2019 (ausschließlich für Auswertungen zur Sicherheit, auf Anforderung der FDA im Rahmen des Zulassungsverfahrens) • Datenschnitt vom 18.02.2020 (nicht präspezifiziert oder von einer Zulassungsbehörde gefordert; ausschließlich für Publikationszwecke)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode. Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Änderung im VAS-Score für Schmerz • Änderung im FACIT-Fatigue-Score • Änderung im SF-36 • Änderung im EQ-5D • Anteil schubfreier Patientinnen und Patienten • Jährliche Schubrate • Änderung in der mRS • Änderung im Score für das Zarit Burden Interview • Änderung im EDSS-Score • Änderung in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest Sicherheit und Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz und Schweregrad von UE, SUE, UE von besonderem Interesse und ausgewählte UE. • Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, klinische Laboruntersuchungen, 12-Kanal-EKG, Suizidalität (C-SSRS).
Subgruppenanalysen	Im SAP waren folgende Subgruppen definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18; ≥ 18 Jahre) • NMO/NMOSD und AQP4-AK-Status zum Screening (5 Kategorien: NMO; NMOSD; NMO und AQP4-AK-positiv; NMO und AQP4-AK-negativ; NMO/NMOSD und AQP4-AK positiv)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung zu Baseline (Azathioprin; MMF; orale Kortikosteroide; Azathioprin und orale Kortikosteroide; MMF und orale Kortikosteroide) • Jährliche Schubrate zu Baseline basierend auf den letzten 2 Jahren vor dem Screening (1; > 1) • Geographische Region (Asien; Europa/Andere) • Herkunft (japanisch; nicht-japanisch) • Status bezüglich AK gegen Satralizumab (negativ; unverändert; therapieverstärkt²; therapieinduziert)

¹) Relevante Subgruppe für die Nutzenbewertung entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Satralizumab.

²) AK-Titer im Vergleich zu Baseline um das Vierfache erhöht.

Abkürzungen: AK: Antikörper; ALT: Alanin-Aminotransferase; AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; AST: Aspartat-Aminotransferase; CD: Cluster of Differentiation; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IL-6: Interleukin-6; MMF: Mycophenolat-Mofetil; mRS: modified Rankin-Scale; MRT: Magnetresonanztomographie; MS: Multiple Sklerose; NMO: Neuromyelitis optica; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: Short-Form 36; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; VAS: Visuelle Analogskala.

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in der Studie SakuraSky

Intervention	Kontrolle
Doppelblinde Studienperiode	
Satralizumab plus immunsuppressive Basistherapie <ul style="list-style-type: none"> • Satralizumab 120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und danach alle 4 Wochen. • Immunsuppressive Basistherapie bestehend aus Azathioprin, MMF o. oralen Glukokortikoide¹. • Behandlung bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes oder eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde oder bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode². • Weitere Kriterien für einen Therapieabbruch waren definiert³. 	Placebo plus immunsuppressive Basistherapie <ul style="list-style-type: none"> • Placebo als subkutane Injektion in Woche 0, 2, 4 und danach alle 4 Wochen. • Immunsuppressive Basistherapie bestehend aus Azathioprin, MMF o. oralen Glukokortikoide¹. • Behandlung bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes oder eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde oder bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode². • Kriterien für einen Therapieabbruch waren definiert³.
Open-Label-Extensionsperiode	
<ul style="list-style-type: none"> • Satralizumab 120 mg als subkutane Injektion in Woche 0, 2 und 4 und danach alle 4 Wochen⁴⁾⁵. • Modifikationen der Basistherapie waren nach der doppelblinden Studienperiode möglich⁶⁾⁷. • Behandlung bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Satralizumab oder bis zur Entscheidung des Sponsors, das Entwicklungsprogramm zu beenden. • Bei Personen, die während der OLE einen Schub erleiden, kann die Verabreichung von Satralizumab nach Ermessen des Prüfpersonals fortgesetzt werden. 	
Erlaubte Begleitmedikation/Therapien (neben der immunsuppressiven Basistherapie)	
<ul style="list-style-type: none"> • Notfalltherapie bei einem klinischen Schub (führt zur Beendigung der doppelblinden Studienperiode): Pulstherapie mit intravenösen Kortikosteroiden, intravenöses Immunglobulin und/oder Apherese (einschließlich Plasmapherese). Die Notfalltherapie sollte nach Ermessen des Prüfpersonals nach Erhebung des EDSS bei schubbedingter Extrakontrolle fortgesetzt werden (Ausnahme bei einem Notfall mit akutem Behandlungsbedarf: vor einer EDSS-Erhebung). 	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzmedikation (u. a. Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin, Clonazepam, Duloxetin, Tramadol/Paracetamol). Während der doppelblinden Studienperiode sollte die Dosis der Schmerzmedikation stabil gehalten werden: Bei unzureichender Schmerzkontrolle war eine Dosissteigerung oder ein Wechsel der Medikation zulässig. Eine Dosisverringerung und eine vorübergehende Aussetzung der Behandlung waren nur aus Sicherheitsgründen zulässig. <p>Nicht erlaubte (Begleit-)Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD20-Therapie (z. B. Rituximab, Ocrelizumab, Ofatumumab). • IL-6-Inhibitoren (z. B. Tocilizumab), Alemtuzumab, Ganzkörperbestrahlung oder Knochenmarkstransplantation. • Eculizumab. • Monoklonale AK zur Stimulation von gegen B-Zellen gerichteten Lymphozyten (z. B. Belimumab). • Immunsuppressiva (außer Azathioprin, MMF). • Eine andere zur Prävention eines MS-Schubes eingesetzte Behandlung (z. B. Interferon, Natalizumab, Glatirameracetat, Fingolimod, Teriflunomid oder Dimethylfumarat). • Anti-CD4-Therapie, Cladribin, Mitoxantron. • Impfung mit Lebendimpfstoff oder abgeschwächtem Lebendimpfstoff. 	

¹⁾ Immunsuppressive Basistherapie: Eines der nachstehend aufgeführten Arzneimittel war für die Basistherapie als Monotherapie erforderlich. Die angegebene Dosis durfte nicht überschritten und musste stabil gehalten werden. Eine Dosisverringerung war nur aus Sicherheitsgründen zulässig. Eine Dosissteigerung oder Änderung der Basistherapie war nicht zulässig.

- Azathioprin: 3 mg/kg/Tag

- MMF: 3000 mg/Tag

- Orale Kortikosteroide: 15 mg/Tag (prednisolone equivalent)

(Für Studienteilnehmende zwischen 12 und 17 Jahren waren auch die Kombinationstherapien Azathioprin plus orale Kortikosteroide und MMF plus orale Kortikosteroide erlaubt.)

²⁾ Das Ende der doppelblinden Studienperiode war definiert als der Zeitpunkt des Erreichens einer Gesamtanzahl von 26 Protokoll-definierten Schüben.

³⁾ Kriterien für Therapieabbruch (nicht abschließend):

- Erfüllen der Abbruchkriterien der Strategie zur Risikominderung und Dosisänderung (Aufreten bestimmter UE).
- Versäumen von 3 aufeinanderfolgenden Dosen des Studienmedikaments während der doppelblinden Studienperiode.
- Auftreten von 2 Schüben in der OLE mit einer schwereren Intensität im Vergleich zum letzten Schub vor Baseline.
- Auftreten einer Malignität oder einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion auf Satralizumab.
- Schwangerschaft.
- Inakzeptable Toxizität.
- Studienabbruch.

⁴⁾ Personen, die mit einer Notfalltherapie während der doppelblinden Studienperiode behandelt wurden, konnten die Behandlung mit Satralizumab in der OLE beginnen, sobald sich der Krankheitszustand nach der Notfallbehandlung stabilisierte (zwischen Tag 31 und 60 nach Beginn des Schubes). Falls Satralizumab an Tag 60 nicht verabreicht werden kann, sollte das Prüfpersonal sich mit dem medizinischen Monitor beraten.

⁵⁾ Personen, die nicht mit einer Notfalltherapie während der doppelblinden Studienperiode behandelt wurden, konnten die Behandlung mit Satralizumab in der OLE 4 Wochen nach der letzten Dosis in der doppelblinden Studienperiode beginnen.

⁶⁾ Bei Personen ohne Schub waren die gleichen Basistherapien wie während der doppelblinden Studienperiode erlaubt. Veränderungen oder die Beendigung der Basistherapie waren möglich.

⁷⁾ Bei Personen mit einem Schub während der doppelblinden Studienperiode oder OLE waren folgende Basistherapien in der OLE erlaubt. Die Dosis durfte die unten definierte Dosis nicht überschreiten. Eine Änderung der Basistherapie war erlaubt.

- Azathioprin (3 mg/kg/Tag) ± orale Kortikosteroide (1 mg/kg/Tag; Prednisolon equivalent). Orale Kortikosteroide können ausgeschlichen werden nach den jeweiligen lokalen Standardregimen.

- MMF (3.000 mg/Tag) ± orale Kortikosteroide (1 mg/kg/Tag; prednisolone equivalent). Orale Kortikosteroide können ausgeschlichen werden nach den jeweiligen lokalen Standardregimen.

- Orale Kortikosteroide: 1 mg/kg/Tag (Prednisolon-Äquivalent). Orale Kortikosteroide können ausgeschlichen werden auf 15 mg/Tag oder weniger entsprechend den jeweiligen lokalen Standardregimen.

Abkürzungen: AK: Antikörper, CD: Cluster of Differentiation; EDSS: Expanded Disability Status Scale; IL-6: Interleukin-6; MMF: Mycophenolat-Mofetil; MS: Multiple Sklerose; OLE: Open-Label-Extensionsperiode; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Protokolländerungen der Studie SAKuraSky

Es liegen 7 Änderungen des Originalstudienprotokolls vom 05.09.2013 vor. Die wesentlichen Protokolländerungen nach Einschluss des/der ersten Studienteilnehmenden am 20.02.2014 sind nachfolgend zusammengefasst. Es konnten keine Informationen zur Anzahl der unter den jeweiligen Protokollversionen eingeschlossenen Personen identifiziert werden.

Protokoll 3.0 (27.02.2014)

- Zusätzlicher Endpunkt Suizidalität auf Anforderung der FDA.
- Beschränkung des Anteils von AQP4-AK-negativen Personen auf 30 %, um die Situation im klinischen Alltag widerzuspiegeln.
- Klarstellungen zum Prozess des Screenings auf einen möglichen Schub während der Studie.
- Beschreibung der Rollen und Verantwortlichkeiten des behandelnden Prüfpersonals vs. untersuchenden Prüfpersonals.
- Klarstellungen zur Verblindung des Studien- und Studienzentrenpersonals hinsichtlich Laborparameter.

Protokoll 4.0 (18.12.2014)

- Kriterien für Protokoll-definierte Schübe an die der Studie SAKuraStar angeglichen, welche dort mit dem Studienprotokoll vom 02.09.2014 gemäß FDA-Kommentaren angepasst wurden. Die Änderung betrifft Personen mit einem EDSS-Baseline-Score von 0.
- Planung des Einschlusses von mindestens 8 Jugendlichen; Erlaubnis zur kombinierten immunsuppressiven Therapie bei Jugendlichen; Ergänzung von zusätzlichen Follow-up-Untersuchungen für Jugendliche.
- Modifikation der erlaubten und untersagten Optionen zur Notfallbehandlung eines Schubes im Einklang mit der klinischen Praxis; Anpassung des Zeitrahmens, in dem die Evaluation eines potentiellen Schubes erfolgen sollte, an die Kriterien der Studie SAKuraStar.
- Erhöhung der Zahl von Telefonkontakten zwischen den Studiervisisten, um ein engmaschigeres Screening auf potentielle Schübe zu gewährleisten.
- Klarstellungen der Bedingungen für den Übergang in die OLE.

Protokoll 5.0 (03.06.2015)

- 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.

Protokoll 6.0 (19.10.2015)

Klarstellung, dass die Population, die durch den AQP4-AK-Status beim Screening begrenzt wurde, nur auf Erwachsene beschränkt war.

Protokoll 7.0 (14.12.2016)

- Ergänzung, dass Jugendliche in die OLE aufgenommen werden können, wenn die Gesamtzahl der bestätigten Protokoll-definierten Schübe 26 erreicht hat.
- Änderung der Mindestanzahl an Jugendlichen mit positivem AQP4-AK-Status beim Screening von 6 auf 4.

Protokoll 8.0 (17.04.2017)

Keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, die zugehörigen Studienberichte, Studienprotokolle, SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
Krankheitsschübe: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes • Anteil Personen ohne Protokoll-definierten Schub • Jährliche Schubrate 	Morbidity	Ja	Ja Nein Nein
Behinderungprogression EDSS-/FSS-basiert: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur EDSS-Progression • Veränderung im EDSS • Veränderung im FSS 		Ja	Ja Nein Ergänzend
Behinderungsprogression T25FW ¹⁾ -basiert		Ja	Ja
Behinderungsprogression mRS-basiert		Nein	Nein ²⁾
Sehschärfe <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung im Snellen-Sehtest • Veränderung in der LCSLC¹⁾ 		Ja Nein	Ja Nein ²⁾
Fatigue: Veränderung im FACIT-Fatigue-Score		Ja	Ja
Schmerz: Veränderung in der VAS für Schmerz		Ja	Ja
Gesundheitszustand: Veränderung in der EQ-5D-VAS		Ja	Ja
Suizidalität: C-SSRS		Nein	Nein ²⁾
Veränderung im SF-36		Lebensqualität	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Nur in Studie SakuraStar erhoben.

²⁾ Endpunkt kann aufgrund fehlender Auswertung für die bewertungsrelevante Subpopulation der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FSS: Functional System Score; LCSLC: Low-Contrast Sloan Letter Chart; mRS: modified Rankin-Scale; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short-Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: Visuelle Analogskala.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden als Gesamtrate der in den Studien aufgetretenen Todesfälle dargestellt und im Rahmen der Sicherheitsbewertung kontinuierlich während der Studien erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Demensprechend wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.2 Morbidität

Krankheitsschübe

Der Endpunkt „Krankheitsschübe“ wird in der Nutzenbewertung in der Operationalisierung „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ während der doppelblinden Studienperiode berücksichtigt. Da die Informationen, die in der vorliegenden Operationalisierung „Jährliche Schubrate“ und „Anteil der Personen ohne Protokoll-definierten Schub“ berücksichtigt sind, bereits in der Operationalisierung „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ abgebildet sind, erfolgt in der Nutzenbewertung keine separate Darstellung dieser Raten.

Operationalisierung

Beschreibung

In Modul 4 des Dossiers wurden Krankheitsschübe anhand folgender Operationalisierung dargestellt:

- Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode (entspricht dem primären Endpunkt der Studien SAKuraStar und SAKuraSky).
- Anteil Personen ohne Protokoll-definierten Schub.
- Jährliche Schubrate (Protokoll-definierte Schübe).

Als Krankheitsschub wurde das Neuauftreten oder die Verschlechterung neurologischer Symptome mit Bezug zu NMOSD definiert. Die Symptome mussten für > 24 Stunden anhalten und durften keiner anderen klinischen Ursache zuzuordnen sein (bspw. Fieber, Infektion, Verletzung, Stimmungsschwankungen oder UE in Zusammenhang mit der Medikation). Einem Schub mussten mindestens 31 Tage mit stabilem neurologischem Status vorangegangen sein, um als neuer Schub gewertet zu werden.

Als Protokoll-definierter Schub gilt ein Schub, der folgende Definition erfüllte und von einem unabhängigen, verblindeten Expertenkomitee (klinisches Endpunkt-Komitee) bestätigt wurde:

- Anstieg im EDSS-Wert um ≥ 1 Punkt (um ≥ 2 Punkte, wenn EDSS-Ausgangswert = 0 war) oder
- Anstieg in einer der FSS-Domänen um ≥ 2 Punkte oder
- Anstieg in mindestens 2 FSS-Domänen um ≥ 1 Punkt bei einem Ausgangswert von ≥ 1 oder
- Anstieg im FSS eines Auges um ≥ 1 Punkt bei einem Ausgangswert für dieses Auge von ≥ 1 .

(Für Informationen zu den Instrumenten EDSS und FSS siehe Endpunktbewertung EDSS und FSS.)

Die Bezugsgröße für die Veränderung war jeweils der zuletzt erhobene EDSS-/FSS-Wert. Eine Veränderung im FSS musste mindestens eines der folgenden 6 Funktionssysteme betreffen: „Pyramidales System“, „Zerebelläres System“, „Hirnstamm“, „Sensorisches System“, „Blase/Darm“ oder „Visuelles System (einzelnes Auge)“.

Die Erhebung erfolgte kontinuierlich durch eine gegenüber der Intervention verblindeten Untersuchungsperson. Während der doppelblinden Studienperiode wurden die Patientinnen und Patienten zwischen den geplanten Visiten wöchentlich per Telefon kontaktiert und nach Veränderungen in Symptomen und nach Anzeichen eines Schubes befragt. Alle Berichte über potentielle Schübe wurden in einem Schubbewertungsformular dokumentiert. Wenn ein/e Patient/in über Anzeichen oder Symptome berichtete, die auf einen Schub hinwiesen, sollte eine Extra-Studiervisite innerhalb von 3 Tagen durchgeführt werden. Um als Protokoll-definierter Schub gewertet zu werden, durften zwischen dem Bericht der/des Studienteilnehmenden über das Auftreten entsprechender Symptome und der EDSS-/FSS-Beurteilung durch das verblindete untersuchende Prüfpersonal höchstens 7 Tage liegen. Die ausgefüllten Schubbewertungsformulare wurden im Anschluss zusammen mit den notwendigen Begleitdaten zur Überprüfung der Vollständigkeit und der Einhaltung der Bewertungskriterien an das Auftragsforschungsunternehmen gesendet, unabhängig von der Klassifikation des Schubes oder des Zeitpunkts der EDSS-/FSS-Bewertung. Zur Bestätigung des Protokoll-definierten Schubes wurden das Formular zur Schubbewertung und die EDSS-/FSS-Daten danach durch ein verblindetes Endpunkt-Komitee darauf hin geprüft, ob ein Schub den Protokoll-definierten Kriterien entsprach.

In der Studie SAKuraStar wurden Personen ohne Protokoll-definierten Schub am Ende der doppelblinden Studienperiode zensiert. In der Studie SAKuraSky wurden Personen ohne Protokoll-definierten Schub am Ende der doppelblinden Studienperiode, bei Behandlungswechsel/Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines Schubes (je nachdem, was zuerst eintrat) zensiert. In beiden Studien wurden Personen mit einem Protokoll-definierten Schub, bei denen nicht innerhalb von 7 Tagen die EDSS-/FSS-Beurteilung erfolgte, am Tag des Beginns des Schubes zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist zu großen Teilen nachvollziehbar. Unklar ist, wie mit fehlenden Werten oder bspw. mit „Lost to Follow-up“ bei der Auswertung zum Anteil der Personen ohne Schub umgegangen wurde.

Patientenrelevanz und Validität

Bei NMOSD handelt es sich um eine schubförmig verlaufende Erkrankung. Die Patientinnen und Patienten leiden an persistierenden neurologischen Defiziten, welche eine Folge inkomplett remittierender Schübe sind [5]. Dementsprechend ist die Vermeidung bzw. Reduktion von Krankheitschüben patientenrelevant. Die Erfassung der Krankheitsschübe basierte in beiden Studien auf der EDSS (zur Einschätzung der Validität der EDSS siehe EDSS-/FSS-Bewertung).

Die Ereigniszeitanalyse „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ gibt Informationen dazu, inwieweit der erste Schub durch die Therapie verzögert wird. Jedoch lassen sich aus dieser Analyse keine Aussagen zur Gesamtzahl der Schübe ableiten. Eine jährliche Schubrate kann grundsätzlich durch Erfassen aller aufgetretenen Schübe Informationen zur Reduktion der Anzahl der Schübe liefern. Zu beachten ist, dass in den vorliegenden Studien nach Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes die doppelblinde Studienperiode für diese Person endete und in der jährlichen Schubrate für jede Person nur der erste aufgetretene Schub berücksichtigt wurde.

Nachfolgend auftretende Schübe sind nicht in diese Auswertung eingegangen. Damit werden in der jährlichen Schubrate keine über die in der Ereigniszeitanalyse abgebildeten Informationen zum Auftreten von Schüben berücksichtigt.

Informationen zum Anteil der Personen ohne Protokoll-definierten Schub gehen bereits in die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes als Zensierungen ein. Ereignisraten bzw. Raten von Nicht-Ereignissen sind abhängig von der Beobachtungsdauer. Aufgrund des Studiendesigns war die Dauer der doppelblinden Studienperiode patientenindividuell unterschiedlich. Es liegen für die bewertungsrelevante Studienpopulation der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten keine Informationen zum Patientenfluss vor, sodass unklar bleibt, ob es andere Gründe als einen Protokoll-definierten Schub für die Beendigung bzw. den Abbruch der doppelblinden Studienperiode gab und wie viele Personen davon betroffen waren. Als weitere Limitation dieser Operationalisierung ist zu beachten, dass keine Informationen zum Umgang mit fehlenden Werten vorliegen.

Bei allen drei Operationalisierungen ist zu beachten, dass in der Studie SAkuraSky die doppelblinde Studienperiode bereits bei Auftreten eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde, endete; unabhängig davon, ob dieser Schub als Protokoll-definierter Schub klassifiziert wurde.

Die vorgelegte Operationalisierung „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Da die Informationen, die in der jährlichen Schubrate und im Anteil der Personen ohne Protokoll-definierten Schub berücksichtigt sind, bereits in der Operationalisierung „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ abgebildet sind, wird auf eine separate Darstellung der Raten verzichtet.

Behinderungsprogression basierend auf EDSS und FSS

Die „Zeit bis zur EDSS-Progression“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Veränderung vom Ausgangswert im EDSS wird als nicht-geeigneter Wirksamkeitsparameter bewertet und daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Veränderung vom Ausgangswert im FSS wird ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Expanded Disability Status Scale (EDSS) und der Functional System Score (FSS) wurden in Modul 4 des Dossiers zur Operationalisierung des Fortschreitens der Behinderung herangezogen. Dabei wurden folgende Operationalisierungen verwendet:

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

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

Berücksichtigte Funktionssysteme:

- Pyramidale Funktion (motorische Funktion)
- Zerebelläre Funktion (Koordination und Feinabstimmung von Bewegungen)
- Hirnstammfunktion (z. B. Sprechen, Schlucken)

- Sensorische Funktion (Berührungssinn)
- Funktion von Blase und Darm
- Visuelle Funktion
- Zerebrale (mentale) Funktion

Für jedes System wird die Funktion auf einer Ordinalskala eingeschätzt (FSS: 0–5 bzw. 6), wobei der Wert „0“ normale Funktion und der Wert „5 (bzw. 6)“ Funktionsverlust (z. B. Querschnittslähmung im Funktionssystem „Pyramidale Funktion“) bedeutet.

Die Gehfähigkeit wird unter Berücksichtigung der Nutzung von Hilfsmitteln auf einer Skala von 0 bis 12 bewertet (Ambulation Score). Ein höherer Wert bedeutet eine stärkere Einschränkung der Gehfähigkeit.

Je nach Ausmaß der Einschränkungen in den Funktionssystemen und der Gehfähigkeit erfolgt die Bestimmung des EDSS-Werts auf einer Ordinalskala von 0 (keine Behinderung) in Abstufungen von 0,5 oder 1 bis 10 (Tod).

Die Erhebung der EDSS und FSS erfolgte in der doppelblinden Studienperiode der Studien SAKuraStar und SAKuraSky zu Baseline und danach alle 24 Wochen sowie bei Verdacht auf einen Schub durch eine verblindete Untersuchungsperson (dabei handelte es sich um geschultes Prüfpersonal). Die EDSS-/FSS-Untersuchung sollte immer von der gleichen Person durchgeführt werden.

Gemäß Modul 4 des Dossiers erfolgte für die Studie SAKuraSky bei der Analyse zu „Zeit bis zur EDSS-Progression“ eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten EDSS-Bestimmung in der doppelblinden Studienperiode oder, wenn in der doppelblinden Studienperiode keine EDSS-Bestimmung vorgenommen wurde, zum Zeitpunkt der Randomisierung. Ansonsten erfolgte eine Zensurierung entweder am Ende der doppelblinden Studienperiode, bei Behandlungswechsel, Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines klinischen Schubes (je nachdem, was zuerst eintrat).

Informationen zu Zensurierungen für die Studie SAKuraStar wurden nicht berichtet.

Bewertung

Bezüglich der Erhebung der Behinderung anhand der EDSS-/FSS-Instrumente ist die Operationalisierung nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Fortschreiten der Behinderung stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die 1983 entwickelte EDSS ist ein häufig eingesetztes Instrument in Studien zu Multipler Sklerose (MS) [11]. Zu NMOSD wurden keine Validierungsstudien identifiziert. In der systematischen Übersichtsarbeit von Meyer-Moock et al. (2014) [16] wurden die bisherigen Validierungsstudien zu EDSS bei MS zusammengefasst und die psychometrischen Eigenschaften beschrieben. Die Validität der EDSS wurde basierend auf Korrelationen mit anderen Instrumenten oder Maßzahlen wie Barthel-Index, Functional Independent Measure, Arbeitsfähigkeit oder Lebensqualität als ausreichend bewertet. Die EDSS weist Schwächen in der Interrater- und Intrarater-Reliabilität auf. Die Interrater-Kappa-Werte lagen in verschiedenen Studien zwischen 0,32 bis 0,76 für EDSS und zwischen 0,23 bis 0,58 für die einzelnen Funktionssystem-Scores. Die Intrarater-Reliabilität war etwas besser ausgeprägt. Allerdings variierte sowohl die Inter- als auch Intrarater-Reliabilität zwischen dem unteren und oberen Bereich der EDSS (mit schlechterer Reliabilität im EDSS-Bereich von 1,0 bis 3,5 Punkten) [16]. In den Studien SAKuraStar und SAKuraSky wurden Maßnahmen zur Minimierung der Einschränkungen in der Intra- und Interrater-Reliabilität der EDSS ergriffen (Training des Prüfpersonals, Untersuchung durch die gleiche Person).

Die Veränderungssensitivität in Hinblick auf die Krankheitsprogression scheint abhängig vom Baseline-Wert zu sein. Größere Veränderungen im EDSS wurden bei geringeren Ausgangswerten beobachtet, während bei höheren EDSS-Werten ($EDSS > 6$) die Veränderungssensitivität gering war. [16] Für die vorliegende Nutzenbewertung wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierungsstudien bei MS auf NMOSD ausgegangen. Trotz der oben beschriebenen Einschränkungen wird die EDSS im vorliegenden Anwendungsgebiet als geeignet angesehen, die Schwere der Behinderung zu erfassen.

Bei der EDSS handelt es sich um eine Ordinalskala. Eine Veränderung um 1 Punkt auf dem unteren Teil der Skala ist nicht von gleicher Relevanz wie eine 1-Punktveränderung auf dem oberen Teil der Skala [16]. Mittlere Veränderungen auf der Skala im Vergleich zu Baseline sind schwierig zu interpretieren. Die mittlere Veränderung im EDSS im Vergleich zu Baseline wird daher nicht als aussagekräftiger bzw. geeigneter Wirksamkeitsparameter angesehen [8]. Die Veränderung vom Ausgangswert im EDSS-Score wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Nach Angaben in der systematischen Übersichtsarbeit existiert keine eindeutige Empfehlung zur EDSS-Interpretation in der Literatur. Einige Autoren schlagen für eine klinisch relevante Veränderung eine MID (Minimal Important Difference) von 1 bis 1,5 vor, während andere Autoren zwischen Personen mit niedrigen oder hohen Baseline-Werten unterscheiden. Die European Medicines Agency (EMA) [8] empfiehlt für MS bei EDSS-Baseline-Werten $\leq 5,5$ eine individuelle Verschlechterung um 1 Punkt und bei Baseline-Werten $> 5,5$ eine Verschlechterung um 0,5 Punkte als relevante Veränderung im Sinne einer Krankheitsprogression anzusehen und diese für Responderanalysen zu verwenden. Die bezüglich der Zeit bis zur EDSS-Progression vom pU verwendete Unterscheidung zwischen Personen mit EDSS-Baseline-Werten ≤ 5 und > 5 entspricht damit nicht der EMA-Empfehlung bei MS. Allerdings ist auch für Personen mit Ausgangswerten > 5 der Übergang in die jeweils höhere Kategorie als relevante Verschlechterung des Behinderungsgrads nachvollziehbar. Mit der Festlegung bei einem Ausgangswert von 0 erst eine Verschlechterung im EDSS-Score um ≥ 2 Punkte als relevant zu bewerten, folgte der pU einer Empfehlung der FDA für die NMOSD-Studien, welche als plausibel bewertet wird. Zu beachten ist, dass es sich bei den vom pU verwendeten Kriterien für eine Progression nicht um präspezifizierte Kriterien handelt. Sensitivitätsanalysen z. B. in Anlehnung an die Empfehlungen der EMA für MS wären wünschenswert gewesen. Die für die Zeit bis zur EDSS-Progression verwendeten Schwellenwerte werden für das vorliegende Anwendungsgebiet als geeignete Kriterien einer Behinderungsprogression angesehen und die Zeit bis zur EDSS-Progression trotz fehlender Präspezifikation der Schwellenwerte für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Einschränkend ist festzustellen, dass in beiden Studien keine Bestätigung der beobachteten EDSS-Progression durch eine wiederholte Erhebung zu einem späteren Zeitpunkt in die Operationalisierung des Endpunkts einging. Dadurch bleibt unklar, ob die zu einem Zeitpunkt beobachteten Defizite in dem jeweiligen Ausmaß über die Zeit persistierten und damit eine Behinderungsprogression darstellten oder ob bei den Patientinnen und Patienten (Teil)-Remissionen auftraten, was eventuell gegen eine Behinderungsprogression gemäß der oben genannten Kriterien sprechen würde. Dies ist vor allem bei einer EDSS-Progression relevant, die im Rahmen der Beurteilung eines Schubes dokumentiert wurde. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind diese Limitationen bezüglich der Erhebung zu berücksichtigen.

„Veränderung im FSS“ wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Behinderungsprogression T25FW-basiert

Der Endpunkt „Behinderungsprogression T25FW-basiert“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Veränderung vom Ausgangswert im Timed 25-Foot Walk (T25FW) wurde in Modul 4 des Dossiers als weitere Operationalisierung des Fortschreitens der Behinderung herangezogen. Der T25FW wurde in der Studie SAKuraStar durch das Studienpersonal erhoben; in der Studie SAKuraSky wurde der Test nicht eingesetzt.

Der T25FW erfasst die Funktionalität der unteren Extremitäten durch Beurteilung der Gehgeschwindigkeit. Der T25FW ermittelt die Zeit (in Sekunden), in der die Testperson eine Wegstrecke von 25 Fuß so schnell wie möglich, aber sicher, zurücklegt. Der Test ist Bestandteil des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC). Informationen zu Durchführung und Auswertung des T25FW stehen im MSFC-Manual zur Verfügung [9] (u. a. zweimaliges Zurücklegen der Strecke (Hin- und Rückweg), Informationen zur Nutzung von Hilfsmitteln, Angabe zur Maximaldauer).

Es wurden keine Informationen in den Studienunterlagen der Studie SAKuraStar identifiziert, ob der T25FW gemäß Vorgaben im MSFC-Manual standardisiert durchgeführt wurde. Im Studienprotokoll wurde nur ausgeführt, dass der Test sofort nach Absolvieren der Strecke auf dem Rückweg noch einmal durchgeführt werden sollte und Hilfsmittel verwendet werden konnten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Unklar ist, ob der T25FW standardisiert nach Vorgaben im MSFC-Manual durchgeführt wurde.

In der Studie erfolgte eine Trennung zwischen behandelndem Studienpersonal (treating investigator) und untersuchendem Prüfpersonal (examining investigator), welches für die EDSS-Beurteilung zuständig war. Den Unterlagen konnte nicht entnommen werden, ob das behandelnde Studienpersonal oder das untersuchende Prüfpersonal den Test durchführte.

Patientenrelevanz und Validität

Das Fortschreiten der Behinderung bzw. Einschränkungen in der Gehfähigkeit sind patientenrelevant. Der T25FW weist gemäß einer Übersichtsarbeit [17] gute Testeigenschaften inklusive einer guten Inhaltsvalidität, Reliabilität, Konstruktvalidität und Änderungssensitivität auf.

Behinderungsprogression mRS-basiert

Der Endpunkt „Behinderungsprogression mRS-basiert“ kann aufgrund fehlender Auswertungen für die bewertungsrelevante Population AQP4-AK-positiver Patientinnen und Patienten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung der Behinderung wurde in den Studien SAKuraStar und SAKuraSky die modified Rankin Scale (mRS) eingesetzt und die mittlere Veränderung in der mRS im Vergleich zu Baseline ermittelt.

Die mRS ist ein Instrument zur Beschreibung des Ausmaßes einer Behinderung. Sie misst die Beeinträchtigung von Patientinnen und Patienten bei der Verrichtung der Aktivitäten des täglichen

Lebens. Der Grad der Behinderung wird durch das Studienpersonal global auf einer 7-Punkt-Skala eingeschätzt:

- 0: Keine Symptome.
- 1: Keine relevante Beeinträchtigung: Kann trotz gewisser Symptome Alltagsaktivitäten verrichten.
- 2: Leichte Beeinträchtigung: Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
- 3: Mittelschwere Beeinträchtigung: Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne Hilfe gehen.
- 4: Höhergradige Beeinträchtigung: Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
- 5: Schwere Behinderung: Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
- 6: Tod

Bewertung

Die Operationalisierung der Behinderungsprogression anhand der mRS ist eingeschränkt nachvollziehbar. In den Studien erfolgte eine Trennung zwischen behandelndem Studienpersonal (treating investigator) und untersuchendem Prüfpersonal (examining investigator), welches für die EDSS-Beurteilung zuständig war. Den Unterlagen konnte nicht entnommen werden, ob das behandelnde Studienpersonal oder das untersuchende Prüfpersonal Studienpersonal den Test durchführte.

Patientenrelevanz und Validität

Das Fortschreiten der Behinderung stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die mRS wurde als Instrument zur Beschreibung des Ausmaßes der Behinderung nach einem Schlaganfall 1957 entwickelt und 1988 modifiziert [2]. Die Konstruktvalidität der mRS wurde bei Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall durch Korrelationen mit dem Schlaganfalltyp, dem Läsionenvolumen bzw. dem Perfusionsgrad und der akuten Beeinträchtigung (z. B. „Canadian Neurological Scale“, „European Stroke Scale“) bestätigt. Zudem wurde die konvergente Validität durch Vergleich mit anderen Instrumenten zur Messung der Abhängigkeit und Beeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. „Barthel-Index“) beschrieben. Bei Personen mit Schlaganfall weist die mRS eine gute Test-Retest-Reliabilität auf. Es zeigten drei separate Studien eine gute bis sehr gute Interrater-Reliabilität. [2]

Untersuchungen zur Reliabilität der mRS liegen auch für Patientinnen und Patienten mit neurologischen Erkrankungen (u. a. Hirn- oder Rückenmarkstumor, Spinale Stenose, Myelopathie, Neuropathie) vor [18].

Bei Personen mit Schlaganfall wurde die Veränderungssensitivität der mRS im Vergleich zu einem anderen globalen Instrument zur Messung der Behinderung („International Stroke Trial Measure“) und zwei Instrumenten zur Messung der Aktivitäten des täglichen Lebens („Barthel-Index“, „Functional Independence Measure“) untersucht. Die mRS zeigte eine bessere Veränderungssensitivität als die „International Stroke Trial Measure“, war aber weniger sensitiv als die Instrumente „Barthel-Index“ oder „Functional Independence Measure“. Die 7 Stufen der Skala bilden inhaltlich nachvollziehbare und abgrenzbare Krankheitsstadien ab. In der Literatur wird eine Veränderung von einem Punkt als klinisch relevant betrachtet. [2]

Zusammenfassend ist die mRS ein valides und reliables Instrument zur globalen Messung der Behinderung nach einem Schlaganfall. Die Reliabilität der mRS wurde auch bei Personen mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen demonstriert. Die Übertragbarkeit auf NMOSD wird als plausibel angesehen und der mRS als geeignet zur Erfassung der Behinderungsprogression bei NMOSD eingeschätzt.

Der pU stellt diesen Endpunkt in Modul 4 nicht dar, sodass keine separaten Auswertungen für die relevante Subpopulation der AQP4-AK-positiven Personen vorliegen. In den Studienunterlagen der Studien SAKuraStar und SAKuraSky sind Auswertungen des mRS als stetige Variable nur für die Gesamtstudienpopulation verfügbar. Anzumerken ist, dass eine Auswertung der ordinalskalierten Skala in Form von Responderanalysen bevorzugt werden würde. Insgesamt können keine Ergebnisse zum mRS in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest

Der Endpunkt „Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Sehschärfe wurde in Modul 4 des Dossiers anhand folgender Operationalisierung dargestellt: Veränderung vom Ausgangswert in der Sehschärfe gemäß Snellen-Sehtest.

Der Snellen-Sehtest wurde in beiden Studien durch das Studienpersonal erhoben. Der Test basiert auf einer Sehtafel zur Bestimmung der Sehschärfe für jedes einzelne Auge bestehend aus Optotypen (Sehzeichen) verschiedener Größe, die auf 11 Reihen angeordnet sind. Ein Snellen-Ergebnis von 20/20 entspricht einer guten Sehschärfe.

Um die Veränderung zum Ausgangswert zu bestimmen, wurden die Ergebnisse in den Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels (logMAR) umgerechnet. Geringere Werte bedeuten eine bessere Sehschärfe.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Ergebnisse der Sehschärfe-Beurteilung gingen auch in die EDSS-Beurteilung ein, welche durch das untersuchende Prüfpersonal erfolgte. In dem Zusammenhang ist unklar, ob die Sehschärfe durch das untersuchende Prüfpersonal oder durch das behandelnde Studienpersonal erhoben wurde. In den Studienunterlagen gibt es keine Informationen dazu.

Patientenrelevanz und Validität

Der mit Optikusneuritis einhergehende Visusverlust stellt ein relevantes Symptom bei NMOSD dar. Dementsprechend wird die Sehschärfe bzw. der Erhalt der Sehschärfe als patientenrelevant bewertet. Der Snellen-Sehtest ist ein Instrument zur Bestimmung der Sehschärfe. Korrelationsanalysen im Vergleich zu anderen Sehtafeln (Flom-S-Chart, Bailey-Lovie-Chart, E-Chart) bestätigen die Konstruktvalidität der von dem niederländischen Augenarzt Herman Snellen 1862 entwickelten Sehtafel [12]. Die Reliabilität der Snellen-Tafel wurde gezeigt ($R = 0,94$). Allerdings wies die Snellen-Tafel dabei im Vergleich zu den anderen Sehtafeln ($R = 0,97-0,99$) die geringste Reliabilität auf [12]. In der Literatur wird zum Teil Kritik an der Geeignetheit der Snellen-Tafel geäußert [10,15]. Durch die Zunahme an Buchstaben pro Zeile ist die zu lösende Aufgabe für die Testperson für die verschiedenen Sehschärfe-Level nicht konstant und damit die Wahrscheinlichkeit, eine komplette Zeile auf der Tafel richtig zu lösen, unterschiedlich. Darüber hinaus ist die Kontur-Interaktion in den Zeilen durch die unterschiedliche Anzahl an Buchstaben verschieden. Die dargestellten Sehzeichen weisen zudem unterschiedliche Schwierigkeitsgrade im Erkennen auf (z. B. L vs. E). Weiterhin wird kritisiert, dass auf der Snellen-Tafel die Größenverringerung der Sehzeichen von Zeile zu Zeile unregelmäßig erfolgt und sich große Sprünge an dem oberen und unteren Sehschärfebereich ergeben. Damit

einhergehend werden Einschränkungen bei der Geeignetheit der Snellen-Karte bei sehr schlechtem oder sehr gutem Sehen diskutiert. [10,15]

Zusammenfassend wurde die Validität und Reliabilität des Instruments beschrieben, wobei der Aufbau der Snellen-Karte z. T. in der Literatur kritisch diskutiert wird. Trotz der Einschränkungen wird der Endpunkt „Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest“ für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Sehschärfe basierend auf der LCSLC

Der Endpunkt „Sehschärfe basierend auf der LCSLC“ kann aufgrund fehlender Auswertungen für die bewertungsrelevante Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie SAKuraStar wurde die Low-Contrast Sloan Letter Chart (LCSLC) zur Bestimmung der Sehschärfe im Niedrigkontrastbereich eingesetzt und die Veränderung zu Baseline ermittelt.

Die LCSLC erfasst die visuelle Funktion im Niedrigkontrastbereich. Auf den Sehtafeln sind graue Buchstaben in immer kleiner werdender Größe auf weißem Hintergrund abgebildet. Jede der 7 Sehtafeln in einem Set entspricht einem anderen Grad an Kontrast. Die LCSLC haben ein standardisiertes Format, das dem der Bailey-Lovie- und ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)-Sehschärfetafeln entspricht. Die LCSLC wird auf einer Skala von 0 bis 60 bewertet. Höhere Punktzahlen bedeuten eine bessere Sehfunktion. [1]

In der Studie SAKuraStar wurde die binokulare Sehschärfe durch das Prüfpersonal basierend auf der Anzahl der aus einer Entfernung von 2 Metern richtig gelesenen Buchstaben der Sehtafeln mit den Kontraststufen 100 %, 2,5 % und 1,25 % bestimmt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. In der Studie erfolgte eine Trennung zwischen behandelndem Studienpersonal (treating investigator) und untersuchendem Prüfpersonal (examining investigator), welches für die EDSS-Beurteilung zuständig war. Unklar ist, ob das behandelnde Studienpersonal oder das EDSS-Prüfpersonal den Endpunkt erhob.

Patientenrelevanz und Validität

Die mit Optikusneuritis einhergehende Sehschärfeveränderung mit Kontrastminderung wird als relevantes Symptom bei NMOSD gewertet. Dementsprechend wird Sehschärfe im Niedrigkontrastbereich als patientenrelevanter Endpunkt bewertet.

Die LCSLC ist ein Instrument zur Erfassung der Sehschärfe im Niedrigkontrastbereich. In einer Validierungsstudie mit MS-Patientinnen und -Patienten (N = 100) und Gesunden (N = 33) wurde die LCSLC in den Kontraststufen 100 %, 5 %, 1,25 % und 0,6 % untersucht [1]. Die Interrater-Reliabilität wurde dabei für alle untersuchten Kontraststufen sowohl bei MS-Patientinnen und -Patienten als auch Gesunden als gut bis sehr gut (Intraclass Correlation Coefficient: 0,86–0,95) beschrieben. In Bezug auf die Known-Group-Validität zeigten sich wie erwartet generell niedrige Mittelwerte im LCSLC-Wert bei Personen mit MS im Vergleich zu Gesunden (insbesondere bei der niedrigsten Kontraststufe von 0,6 %), obwohl beide Gruppen durch eine gleiche mediane Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest von 20/16 gekennzeichnet waren. Allerdings zeigten sich bei keiner der untersuchten Kontraststufen statistisch signifikante Unterschiede im mittleren LCSLC-Wert zwischen

Personen mit bzw. ohne selbstberichteter Vorgeschichte einer akuten Optikusneuritis. Hinsichtlich Konstruktvalidität zeigten sich für alle Kontraststufen statistisch signifikante Korrelationen mit einem Score zur Gehfähigkeit.

Der pU stellt diesen Endpunkt in Modul 4 nicht dar, sodass keine separaten Daten für die relevante Subpopulation der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten vorliegen. Damit ist eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung nicht möglich.

Fatigue

Der Endpunkt „Fatigue“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Fatigue“ wurde in Modul 4 des Dossiers wie folgt operationalisiert: Veränderung vom Ausgangswert im FACIT-Fatigue-Score.

Der FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Er wurde in den Studien SAKuraStar und SAKuraSky eingesetzt.

Der FACIT-Fatigue umfasst 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und die Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in der vergangenen Woche selbstberichtet erhoben werden:

1. I feel fatigued.
2. I feel weak all over.
3. I feel listless (“washed out”).
4. I feel tired.
5. I have trouble starting things because I am tired.
6. I have trouble finishing things because I am tired.
7. I have energy.
8. I am able to do my usual activities.
9. I need to sleep during the day.
10. I am too tired to eat.
11. I need help doing my usual activities.
12. I am frustrated by being too tired to do the things I want to do.
13. I have to limit my social activity because I am tired.

Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items jeweils auf einer Skala von 0 bis 4. Für den FACIT-Fatigue-Score ergibt sich ein Bereich zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen. Sofern weniger als 7 Items beantwortet wurden, wurde der Gesamtwert als fehlend bewertet. Anderenfalls wurde der Gesamtwert aus dem Mittelwert der vorhandenen Antworten multipliziert mit 13 berechnet.

Zur Erfassung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren werden für SAKuraSky keine Angaben gemacht. Ebenfalls fehlen in beiden Studien Informationen zur konkreten Erhebung des Instruments, insbesondere sobald die selbstberichtete Erfassung erschwert bzw. nicht mehr möglich ist.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es fehlen Beschreibungen zur konkreten Administration des Instruments. Es bleibt unklar, wie die Erfassung bei Personen mit eingeschränkter bzw. nicht mehr vorhandener Fähigkeit zur Beantwortung des Fragebogens gestaltet wurde. Fehlende Angaben zur Erfassung des Instruments bei Personen im Alter von 12 bis 17 Jahren in der Studie SAKuraSky sind durch die tatsächlich eingeschlossene Studienpopulation im Erwachsenenalter vernachlässigbar.

Patientenrelevanz und Validität

Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt bewertet.

Die Entwicklung der FACIT-Fatigue fand gemeinsam mit dem der Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia (FACT-An) statt [3]. Zunächst wurde ein Item-Pool mit 223 Items gebildet, generiert aus Rückmeldungen von 14 anämischen Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen sowie 5 klinischen Fachpersonen. Dieser Item-Pool konnte auf 39 Items reduziert werden, nachdem unspezifische, redundante und bereits im FACT – G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) abgebildete Items entfernt wurden. Nach weiteren Rückmeldungen klinischer Fachpersonen wurden 20 finale Items ausgewählt. Diese wurden nach inhaltlicher Betrachtung in 13 Fatigue-spezifische Fragen (FACIT-Fatigue) und 7 Anämie-spezifische Fragen (FACT-An) aufgeteilt. Eine erste Validierung verwendete Daten von 50 Personen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen, die gute Ergebnisse hinsichtlich Test-Retest-Reliabilität, interne Konsistenz und Konstruktvalidität zeigten.

Seitdem wurden die psychometrischen Eigenschaften des FACIT-Fatigue in zahlreichen Indikationen untersucht. Eine systematische Übersichtsarbeit [6] untersuchte u. a. den FACIT-Fatigue bei Personen mit MS, Parkinson-Syndrom oder Schlaganfall. Es wurde in dieser Arbeit lediglich eine Untersuchung zum FACIT-Fatigue (in Kombination mit dem FACIT-G als FACIT-F) in der Indikation Parkinson-Syndrom identifiziert. Es zeigten sich gute Eigenschaften in Reliabilität und hinsichtlich von Boden- und Deckeneffekten. Hinsichtlich der strukturellen Validität wurden jedoch basierend auf IRT-Analysen auch ungeeignete Items festgestellt. Eine weitere Übersichtsarbeit [13] untersuchte den FACIT-Fatigue bei Personen mit entzündlichen Hauterkrankungen, neuropsychiatrischen Erkrankungen und anderen Indikationen. Es wurde eine gute Inhaltsvalidität bei Personen mit Psoriasis Arthritis festgestellt. Bei diesen Patientinnen und Patienten korrelierte der FACIT-Fatigue zudem stark mit einem anderen Fatigue-Instrument, der modified Fatigue Severity Scale. Die Korrelationen zum FACT-G bei Personen mit Krebs, Schlaganfall und HIV waren mindestens moderat ausgeprägt. Es werden eine hohe interne Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität ausgewiesen.

Untersuchungen zum FACIT-Fatigue bei NMOSD wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau scheint der FACIT-Fatigue geeignet zu sein, valide Messergebnisse bei Erwachsenen in der vorliegenden Indikation zu erzielen.

Schmerz

Der Endpunkt „Schmerz“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Schmerz“ wurde in Modul 4 des Dossiers wie folgt operationalisiert: Veränderung vom Ausgangswert im Wert der visuellen Analogskala (VAS) für Schmerz.

Zur Erhebung des Endpunkts schätzten die Patientinnen und Patienten die aktuell empfundene Schmerzintensität auf einer 100mm-VAS ein, wobei höhere Werte stärkere Schmerzen anzeigen; der Maximalwert beträgt 100.

Es fehlen in beiden Studien Informationen zur konkreten Erhebung des Instruments, insbesondere sobald die selbstberichtete Erfassung erschwert bzw. nicht mehr möglich ist.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es fehlen Beschreibungen zur konkreten Administration des Instruments. Es bleibt unklar, wie die Erfassung bei Personen mit eingeschränkter bzw. nicht mehr vorhandener Fähigkeit zur Beantwortung der VAS gestaltet wurde.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von Schmerzen ist patientenrelevant.

Der pU legt keine Informationen zur Eignung der VAS vor. Als Einzelitem fehlen insbesondere Informationen zu Reliabilität und Änderungssensitivität. Das vorliegende Item und dessen Antwortformat erscheinen dennoch verständlich und adäquat, um das Symptom Schmerz zu erheben. Trotz der adressierten fehlenden Informationen wird der Endpunkt, auch aufgrund seiner Ähnlichkeit zu etablierten Messinstrumenten wie der EQ-5D-VAS (siehe unten), als geeignet angesehen patientenrelevante Effekte zu messen.

Gleichzeitig ist anzumerken, dass die Erhebung aktuell bestehender Schmerzen zu Studienvisiten in einem Anwendungsgebiet mit chronischem Schmerzbild nicht das Spektrum der auftretenden Symptomatik vollumfänglich erfasst.

Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde in Modul 4 des Dossiers wie folgt operationalisiert: Veränderung vom Ausgangswert in der EQ-5D-VAS.

Mit der visuellen Analogskala des EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) schätzen Patientinnen und Patienten bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Es fehlen in beiden Studien Informationen zur Erhebung des Instruments, insbesondere sobald die selbstberichtete Erfassung erschwert bzw. nicht mehr möglich ist.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es bleibt unklar, wie sich die Erfassung bei Personen mit eingeschränkter bzw. nicht mehr vorhandener Fähigkeit zur Beantwortung der Skala gestaltet.

Validität und Patientenrelevanz

Die EQ-5D-VAS wird als valide angesehen, um den allgemeinen Gesundheitszustand abzubilden. Die EQ-5D-VAS wird der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Suizidalität: C-SSRS

Der Endpunkt „Suizidalität: C-SSRS“ wird aufgrund fehlender Auswertungen für die relevante Subpopulation der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Suizidales Verhalten und Absichten wurden in den Studien SAKuraStar und SAKuraSky anhand der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) durch das Studienpersonal erhoben. Der Endpunkt wurde, wie a priori vorgesehen, in den Studienberichten deskriptiv ausgewertet.

In den Studien wurde Version 1/14/09 („Baseline“ und „Since last visit“) eingesetzt, die die folgenden Domänen umfasst:

- Suizidgedanken (Antwortformat: Ja/Nein und Freitext)
5 Items: Je nach Beantwortung der Items 1 und 2 (Ja/Nein) werden die Items 3–5 beantwortet oder nicht: (1) Todeswunsch; (2) Unspezifische aktive Suizidgedanken; (3) Aktive Suizidgedanken mit allen Möglichkeiten (kein Plan) ohne Handlungsabsicht; (4) Aktive Suizidgedanken mit einer gewissen Handlungsabsicht, ohne konkreten Plan; (5) Aktive Suizidgedanken mit konkretem Plan und Absicht.
- Wenn Item 1 und/oder 2 mit „Ja“ beantwortet: Intensität der Gedanken (Antwortformat: (1) Freitext, (2) – (6) 5–6 Antwortmöglichkeiten von 0–5)
6 Items: (1) Angabe des schlimmsten Gedankens; (2) Häufigkeit der Gedanken; (3) Dauer der Gedanken; (4) Beherrschbarkeit; (5) Verhindernde Gründe; (6) Fördernde Gründe.
- Suizidales Verhalten (Antwortformat: Ja/Nein und Abfrage zur Anzahl der Versuche)
5 bzw. 6 Items: Baseline – Fragen zu 5 Typen von Suizidversuchen: (1) Aktueller Versuch; (2) Unterbrochener Versuch; (3) Gescheiterter Versuch; (4) Vorbereitendes Handeln oder Verhalten; (5) Suizidales Verhalten. Für die Studienvisiten nach Baseline enthält die C-SSRS ein weiteres Item: (6) Vollendeter Suizid.
- Nur für tatsächliche Suizidversuche zu beantworten: Letalität des suizidalen Verhaltens (Antwortformat: 3 und 6 Antwortmöglichkeiten von 0–2 und 0–5)
2 Items: Angaben zum jüngsten Versuch, tödlichsten Versuch, initialen/ersten Versuch. In den Studienvisiten nach Baseline wird jeweils nur die Angabe des tödlichen Versuchs erfragt.

Der Bezugszeitraum für die Baseline-Befragung umfasst das bisherige Leben, bei allen weiteren Studienvisiten bezieht sich die Befragung auf die Zeit zwischen der letzten und der aktuellen Studienvisite.

Im SAP der Studie SAKuraSky ist zudem beschrieben, dass die Version „Already enrolled subjects“ zusätzlich zum Einsatz kommen sollte. Dies war vorgesehen für Studienteilnehmende, die eine

Studienmedikation erhielten, bevor die C-SSRS in der Studie verfügbar wurde. Weitere Angaben wie möglichen Gründe für eine verzögerte Verfügbarkeit wurden nicht identifiziert. Es ist jedoch naheliegend, dass dies vorrangig auf die Einführung der C-SSRS mit Protokollamendment 3 vom 27.02.2014 (siehe Kapitel 2.2.2) zurückzuführen ist.

Laut den Studienberichten wurde die C-SSRS von qualifiziertem Personal eingesetzt. Weitere Angaben zur konkreten Durchführung des Instruments fehlen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Es fehlen Beschreibungen zur konkreten Administration des Instruments. Fehlende Angaben zur Erfassung des Instruments bei Personen im Alter von 12 bis 17 Jahren in der Studie SakuraSky sind durch die tatsächlich eingeschlossene Studienpopulation im Erwachsenenalter vernachlässigbar.

In den Studien erfolgte eine Trennung zwischen behandelndem Studienpersonal (treating investigator) und untersuchendem Prüfpersonal (examining investigator), welches für die EDSS-Beurteilung zuständig war. Unklar ist, ob das behandelnde Studienpersonal oder das EDSS-Prüfpersonal den Endpunkt erhob.

Patientenrelevanz

„Suizidalität“ ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Validität

Die C-SSRS ist ein standardisiertes Instrument zur Bewertung von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Die C-SSRS wurde 2007 im Rahmen einer vom National Institute of Mental Health geförderten Studie als Screening-Instrument für Jugendliche mit einem Suizidrisiko entwickelt. Das Instrument wurde weiterentwickelt und es stehen mittlerweile diverse Versionen für verschiedene Altersgruppen und Kontexte (z. B. Screening, Lebenszeit-Suizidalität) zur Verfügung. Die C-SSRS wird häufig in klinischen Studien eingesetzt, da die FDA den pharmazeutischen Unternehmen zuletzt geraten hat, dieses Instrument zur Erfassung der Suizidalität in Studien mit Antidepressiva einzusetzen [14].

Die psychometrischen Eigenschaften des Instruments werden in den verfügbaren Quellen als adäquat beschrieben. Hinsichtlich der internen Konsistenz konnte in einer longitudinalen Kohortenstudie [14] mit 1.055 erwachsenen Psychiatrie-Patientinnen und -Patienten eine sehr hohe interne Konsistenz ($\alpha = 0,95$) beobachtet werden. Die Interrater-Reliabilität der C-SSRS variierte je nach Kategorie zwischen $\kappa = 0,66$ und $\kappa = 1$ in einer Studie mit erwachsenen Psychiatrie-Patientinnen und -Patienten ($N = 88$) [25]. Hinsichtlich der internen Struktur des Messinstruments ergab sich in der Studie von Madan et al. (2015) [14] eine Zwei-Faktoren-Struktur (Faktor 1: Schwere der Suizidgedanken und suizidales Verhalten; Faktor 2: Intensität der Suizidgedanken im Sinne der Häufigkeit). Bezüglich der konvergenten Validität konnte in verschiedenen Untersuchungen eine hohe Korrelation mit der Beck's Lethality Scale ($r = 0,79$; $p < 0,001$; $N = 237$) und der Columbia Suicide History Form (Korrelationskoeffizienten: aktuelle Versuche 0,99, unterbrochene Versuche 0,92 und abgebrochene Versuche 0,94; $N = 237$) gezeigt werden [19]. Zudem korrelierte die C-SSRS mit dem Patient Health Questionnaire-9 ($r = 0,582$; $N = 1.054$), mit der Beck Hopelessness Scale ($r = 0,365$; $N = 316$), mit der Beck Scale of Suicide Ideation ($r = 0,477$; $N = 318$) und der Suicide Cognition Scale ($r = 0,449$; $N = 318$) [14]. Darüber hinaus wurde die prädiktive Validität hinsichtlich der Klassifikation von suizidalem Verhalten innerhalb von 6 Monaten nach Entlassung mittels einer ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic) bei erwachsenen Psychiatrie-Patientinnen und -Patienten untersucht. Die C-SSRS erreichte anhand der Baseline-Messung eine AUC von 0,757 (Area Under the Curve der

ROC-Kurve) für das 6-Monats-Follow-up [14]. Angaben zur Änderungssensitivität konnten nur in einer Interventionsstudie (24 Wochen Nachbeobachtungszeit) mit Jugendlichen identifiziert werden, in der hohe Übereinstimmungswerte im Verlauf zwischen C-SSRS und der Columbia Suicide History Form beobachtet wurden (Kappa-Werte je nach Kategorie zwischen 0,66 und 0,88) [19].

Informationen zu den psychometrischen Eigenschaften der C-SSRS liegen bei verschiedenen Populationen mit psychiatrischen (z. B. Epilepsie, Chorea Huntington) und neurologischen (z. B. Alkoholabhängigkeit, bipolare Störung) Erkrankungen vor [4], allerdings nicht für NMOSD.

Trotz fehlender Informationen für die Indikation der NMOSD wird die C-SSRS als geeignet eingeschätzt, patientenrelevante Effekte in der Kategorie „Morbidität“ zu erfassen. Der pU stellt diesen Endpunkt in Modul 4 nicht dar, sodass keine separaten Daten für die relevante Subpopulation der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten vorliegen. Damit ist eine Berücksichtigung in der Nutzenbewertung nicht möglich.

2.3.3 Lebensqualität

Veränderung im SF-36

Der Endpunkt „Veränderung im SF-36“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erhebung der selbstberichteten Lebensqualität wurde Version 2 des SF-36 (Short-Form 36) eingesetzt. Der Endpunkt wurde in Modul 4 des Dossiers wie folgt operationalisiert: Veränderung vom Ausgangswert im SF-36 (PCS, MCS und einzelne Dimensionen).

Der SF-36 beinhaltet 8 Dimensionen: „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“, „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ sowie 2 Summenskalen („Körperliche Summenskala“ (PCS) und „Mentale Summenskala“ (MCS)).

Die PCS schließt die Domänen-Skalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperlicher Schmerz“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen „Vitalität“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ ein.

Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.

Zur Erfassung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren werden für die Studie SAKuraSky keine Angaben gemacht. Ebenfalls fehlen in beiden Studien Informationen zur konkreten Erhebung des Instruments, insbesondere sobald die selbstberichtete Erfassung erschwert bzw. nicht mehr möglich ist.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es fehlen Beschreibungen zur konkreten Administration des Instruments. Es bleibt unklar, wie sich die Erfassung bei Personen mit eingeschränkter bzw. nicht mehr vorhandener Fähigkeit zur Beantwortung des Fragebogens gestaltet. Fehlende Angaben zur Erfassung des Instruments bei Personen im Alter von 12 bis 17 Jahren in der Studie SAKuraSky sind durch die tatsächlich eingeschlossene Studienpopulation im Erwachsenenalter vernachlässigbar.

Patientenrelevanz und Validität

Bei der Erfassung der Lebensqualität mittels SF-36 handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine indikationsspezifische Validierungsstudie liegt nicht vor.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit, welche/s zeitlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenhängt, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel besteht oder nicht. Das schließt jede neue Erkrankung oder Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung, jedes Wiederauftreten einer intermittierend auftretenden Erkrankung, die zu Baseline nicht vorhanden war, sowie UE, die im Zusammenhang mit einer nach dem Protokoll vorgeschriebenen Intervention stehen, einschließlich solcher, die vor der Zuweisung der Studienmedikation auftreten, ein. Abnorme Laborbefunde und Vitalparameter wurden nur als UE klassifiziert, wenn sie mit klinischen Symptomen einhergingen, zu einer Veränderung der Studienmedikation oder zu einer medizinischen Intervention (u. a. Änderung in der Begleittherapie) führten oder vom Studienpersonal als klinisch bedeutsam eingeschätzt wurden.

Neue oder sich verschlechternde Symptome, die als NMOSD-bezogen erachtet wurden, galten nicht als UE. Bei Unsicherheit zum NMOSD-Bezug wurden die Ereignisse als UE klassifiziert.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 16.1) kodiert. Der Schweregrad der UE wurde in 3 Kategorien unterschieden:

- Mild: Diskomfort festgestellt, aber keine Unterbrechung der Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Moderat: Diskomfort ausreichend, um die Aktivitäten des täglichen Lebens zu beeinflussen.
- Schwer: Beeinträchtigung mit Unfähigkeit zu arbeiten oder die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen.

Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden alle UE bewertet, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Tödlich;
- lebensbedrohlich;
- einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd;
- zu andauernder oder signifikanter Behinderung führend;
- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend;
- medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

In der Studie SAKuraStar wurde als Ausnahme von dieser SUE-Definition das seltene Ereignis definiert, bei dem eine Person 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.

Abweichend davon wurde in der Studie SAKuraSky als Ausnahme von der SUE-Definition das seltene Ereignis festgelegt, bei dem eine Person 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.

UE von besonderem Interesse

A priori im Studienprotokoll wurden folgende UE von besonderem Interesse definiert:

- Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ($> 3 \times$ Upper Limit of Normal (ULN)) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin ($> 2 \times$ ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus.
- Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation.
- Infektionen, die eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten.
- Infektionen mit opportunistischen Erregern, welche eine orale Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten.
- Injektionsbedingte Reaktion (UE, welches innerhalb von 24 Stunden nach Arzneimittelinjektion auftraten; es sei denn, das Ereignis wurde nicht als allergische Reaktion angesehen).

Die Erhebung von UE erfolgte kontinuierlich während der gesamten Studie. Die vorgelegten Auswertungen zur Sicherheit beziehen sich auf die doppelblinde Studienperiode. In den Auswertungen wurden die UE berücksichtigt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt, dem Tag der ersten Satralizumab-Dosis in der OLE, dem Studienende oder dem letzten Kontakt bei „Lost to Follow-up“ aufgetreten sind, je nach dem was früher eintrat.

In Modul 4 des Dossiers wird ausgeführt, dass sich die Inzidenzen der UE nach Schweregrad von jenen des klinischer Studienberichts bzw. des Berichts des FDA-3-Monate-Sicherheitsupdates unterscheiden können, da für die Time-to-Event-Analysen das erstmalige Auftreten eines UE in der jeweiligen Schwereklasse verwendet wurde; auch dann, wenn dieses UE mehrfach mit verschiedenen Schweregraden auftrat. UE ohne Angabe des Schweregrads wurden in die schwerste Kategorie (schwer) eingeordnet und analysiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkung nachvollziehbar. Es geht aus der Beschreibung in Modul 4 des Dossiers nicht hervor, ob – wenn bei einer Person ein UE in verschiedenen Schweregraden aufgetreten ist – jeder Schweregrad in den Ereigniszeitanalysen berücksichtigt wurde oder nur der zuerst aufgetretene Schweregrad.

In den Studien erfolgte eine Trennung zwischen behandelndem Studienpersonal (treating investigator) und untersuchendem Prüfpersonal (examining investigator), welches für die EDSS-Beurteilung zuständig war. Unklar ist, ob das behandelnde Studienpersonal oder das untersuchende Prüfpersonal die UE erhob.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Der definierte Beobachtungszeitraum für UE wird unter der Berücksichtigung, dass eine Satralizumab-Behandlung in der OLE frühestens 31 Tage nach einem Schub in der doppelblinden Studienperiode bzw. 4 Wochen nach der letzten Dosis in der doppelblinden Studienperiode erfolgte und dass bis zum Beginn der Satralizumab-Behandlung in der OLE die UE erfasst wurden, als ausreichend angesehen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass unklar ist, ob bei UE, die bei einer Person mit verschiedenen Schweregraden aufgetreten sind, nur der Schweregrad bei erstmaligem Auftreten in der Ereigniszeitanalyse berücksichtigt wurde.

Die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte während der doppelblinden Studienperiode der Studien SAKuraStar und SAKuraSky

Studienvisite (Woche)	Doppelblinde Studienperiode ¹⁾					
	Baseline	Woche 2	Woche 4	Alle 4 Wochen nach Woche 4	Alle 24 Wochen nach Baseline	Bei Verdacht auf Schub
Todesfälle	kontinuierlich					
Krankheitsschübe	kontinuierlich					
Behinderungsprogression						
• EDSS-/FSS-basiert	x	-	-	-	x	x
• T25FW-basiert	x	-	-	-	x	-
• mRS ²⁾ -basiert	x	-	-	-	x	-
Sehschärfe						
• Snellen-Sehtest	x	-	-	-	x	x ³⁾
• LCSLC ²⁾	x	-	-	-	x	-
Fatigue: FACIT-Fatigue	x	-	-	-	x	-
Schmerz: VAS für Schmerz	x	-	-	-	x	-
Gesundheitszustand: EQ-5D-VAS	x	-	-	-	x	-
Suizidalität: C-SSRS ²⁾	x	x	x	x	-	-
Lebensqualität: SF-36	x	-	-	-	x	-
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich					

¹⁾ Die doppelblinde Studienperiode endete patientenindividuell bei Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (beide Studien) oder eines mit einer Notfalltherapie behandelten Schubes (Studie SAKuraSky) bzw. am studienspezifisch definierten Ende der Studienperiode, je nach dem was früher eintrat. Bei Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (beide Studien) oder eines notfallbehandelten Schubes (Studie SAKuraSky) konnten die Patientinnen und Patienten in die sich anschließende OLE übergehen. Bei Abbruch der Studie (doppelblinde Studienperiode oder OLE) wurde eine Withdrawal-Visite durchgeführt, in der alle genannten Endpunkte erhoben werden sollten. Bei Personen, die die Studie während der doppelblinden Studienperiode aufgrund eines Schubes abbrachen, wurde ein Safety-Follow-Up bis 24 Wochen nach der letzten Studienmedikation durchgeführt (Telefoninterview alle 4 Wochen zur Identifizierung neuer oder sich verschlechternder neurologischer Symptome).

²⁾ Ergebnisse zu diesem Endpunkt können aufgrund fehlender Daten für die bewertungsrelevante Subpopulation der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

³⁾ In die Bewertung eines Schubes gingen auch Ergebnisse der Sehschärfe-Überprüfung ein, welche mit dem Snellen-Test durchgeführt werden konnte.

Abkürzungen: AK: Antikörper; AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FSS: Functional System Score; LCSLC: Low-Contrast Sloan Letter Chart; mRS: modified Rankin-Scale; OLE: Open-Label-Extensionsperiode; SF-36: Short-Form 36; T25FW: Timed 25-Foot Walk; VAS: Visuelle Analogskala.

Es wird kritisch angemerkt, dass aufgrund der definierten Erhebungszeitpunkte Daten zu Morbidität (mit Ausnahme der EDSS-/FSS-Endpunkte und der Sehschärfe) sowie Lebensqualität nur solange generiert wurden, wie die Patientinnen und Patienten keinen Protokoll-definierten Krankheitsschub (in Studie SAKuraSky auch keinen Schub, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde) aufwiesen.

2.4 Statistische Methoden

Fallzahlplanung

Studie SAKuraStar

Mit Protokollversion 6.0 (01.05.2016) wurde die Fallzahlplanung der Studie geändert. Es erfolgte eine Erhöhung der Fallzahl von 70 auf 90 Personen bei einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 und Erhöhung der Anzahl bestätigter Protokoll-definierter Schübe für die primäre Analyse von 19 auf 44 aufgrund veränderter Annahmen zum erwartbaren Hazard Ratio. Die erwartete Studiendauer wurde von 27 auf 38 Monate geändert. Die neue Fallzahlplanung basierte auf folgenden Annahmen:

- 2-seitiger Log-Rank-Test.
- Mindestens 80 % Power bei einem Signifikanzniveau von 5 %.
- Erwartetes Hazard Ratio von Satralizumab vs. Placebo in den ersten 2 Monaten von 1,0 und danach von 0,25 (ursprünglich: erwartetes Hazard Ratio von 0,25).
- Zeit bis zum ersten Protokoll-definierten Schub im Placebo-Arm folgt einer exponentialen Verteilung mit einem Hazard Ratio für ein Jahr von $h(t) = 1,1295$ (ursprünglich $h(t) = 0,4602$).
- 2-Jahres-Drop-out-Rate von 10%.

Studie SAKuraSky

Circa 70 Studienteilnehmende sollten bei einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 in die Studie eingeschlossen werden. Die Fallzahlplanung basierte auf folgenden Annahmen:

- 2-seitiger Log-Rank-Test.
- Mindestens 80 % Power bei einem Signifikanzniveau von 5 %.
- Verringerung des Schub-Risikos um 66,5 %, d. h. erwartetes Hazard Ratio von Satralizumab vs. Placebo von 0,335.
- Zeit bis zum ersten Protokoll-definierten Schub im Placebo-Arm folgt einer exponentialen Verteilung mit einem Hazard Ratio für ein Jahr von $h(t) = 0,4184$.
- 2-Jahres-Drop-out-Rate von 10 %.

Definition der Analysepopulationen

Die Studienpopulationen der bewertungsrelevanten Studien SAKuraStar und SAKuraSky umfassten sowohl AQP4-AK-positive als auch AQP4-AK-negative Patientinnen und Patienten mit NMOSD. Im Hinblick auf das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die Nutzenbewertung nur die Subpopulationen der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten beider Studien relevant. Der pU hat mit dem Dossier entsprechende Auswertungen für diese Subpopulationen vorgelegt.

Tabelle 8: Definition der Analysepopulationen

Analysepopulation	Beschreibung
ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Umfasst alle randomisierten AQP4-AK-positiven Personen, unabhängig davon, ob sie eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder nicht. • Auswertung erfolgte gemäß randomisiert zugewiesenem Behandlungsarm. • Analysepopulation für die Endpunkte zur Wirksamkeit.
Safety-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Umfasst alle randomisierten AQP4-AK-positiven Personen mit mindestens einer vollen oder partiellen Gabe der Studienmedikation. • Für die Auswertung wurden die Personen dem Satralizumab-Arm zugeordnet, sobald sie mindestens eine Dosis Satralizumab erhielten, auch wenn dies fälschlicherweise geschah. • Analysepopulation für Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat.

Beobachtungszeitraum

- Für Wirksamkeitsanalysen: Ab Tag der Randomisierung bis zum Tag des Datenschnitts, dem Tag vor Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, bei Personen mit fehlender Nachbeobachtung (Lost to Follow-up), dem Tag des letzten Kontakts (je nachdem, was zuerst eintrat).
- Für Sicherheitsanalysen: Ab Tag der ersten Dosis bis zum Tag des Datenschnitts, dem Tag vor Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, bei Personen mit fehlender Nachbeobachtung (Lost to Follow-up), dem Tag des letzten Kontakts (je nachdem, was zuerst eintrat).

Datenschnitte

Die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte basiert auf den primären Datenschnitten der Studien. Mit den primären Datenschnitten endeten die doppelblinden Studienperioden.

Für die Studie SAKuraStar war der primäre Datenschnitt als Zeitpunkt des Erreichens einer Gesamtanzahl von 44 Protokoll-definierten Schüben oder spätestens 1,5 Jahre nach Randomisierung des/der letzten Studienteilnehmenden präspezifiziert. Der primäre Datenschnitt erfolgte 1,5 Jahre nach der letzten Randomisierung am 12.10.2018.

Der Datenschnitt der Studie SAKuraSky erfolgte, wie im Studienprotokoll präspezifiziert, am Tag des Erreichens des 26. Protokoll-definierten Schubes (06.06.2018).

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

Analysen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten bzw. ergänzend dargestellten Endpunkte

Ereigniszeitanalysen für Wirksamkeitsendpunkte

Die Zeit bis zum Auftreten eines Schubes und die Zeit bis zur EDSS-Progression wurden mithilfe eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells unter Berücksichtigung der jeweiligen Stratifizierungsfaktoren analysiert und das Hazard Ratio mit dem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) geschätzt. Der p-Wert wurde anhand des Log-Rank-Tests ermittelt. Kaplan-Meier-Kurven wurden im Dossier dargestellt.

Ereigniszeitanalysen zu UE

Als Auswertung der UE wurde in Modul 4 des Dossiers jeweils die Zeit bis zum Auftreten eines UE dargestellt. Die Zeit bis zum erstmaligen Eintritt eines UE wurde mittels eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells analysiert und das Hazard Ratio mit dem 95%-KI geschätzt. Der p-Wert wurde anhand des Log-Rank-Tests ermittelt. Kaplan-Meier-Kurven wurden für die aggregierten UE-Daten im Dossier dargestellt.

Das Hazard Ratio wurde nur berechnet, wenn über beide Behandlungsgruppen hinweg mindestens 10 Ereignisse aufgetreten waren.

Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren in den UE-Analysen werden die Effektschätzer in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Auswertung kontinuierlich skalierten Variablen

Für das Dossier erfolgten die Analysen der kontinuierlich skalierten Variablen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert als Kovariaten. Im Modell wurde für die jeweiligen Stratifizierungsfaktoren adjustiert. Um Konvergenzprobleme zu vermeiden, wurden nur Visiten bis Woche 144 in die MMRM-Analyse einbezogen. Für jede Behandlungsgruppe wurden der Kleinste-Quadrate-Mittelwert und der Standardfehler dargestellt und für den Vergleich der Behandlungsgruppen die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz mit Standardfehler und 95%-KI geschätzt. Zudem wurde als deskriptive Analyse für jeden Erhebungszeitpunkt der Mittelwert mit Standardabweichung berichtet.

Subgruppenanalysen

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die bewertungsrelevanten Subpopulationen der Studien SAKuraStar und SAKuraSky vorgelegt.

2.5 Bewertung des Verzerrungspotentials

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studien SAKuraStar und SAKuraSky bezogen auf die bewertungsrelevanten Subpopulationen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler/in	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
SAKuraStar, AQP4-AK-positive Subpopulation	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Unklar ³⁾⁴⁾	Nein	Ja ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	Unklar
SAKuraSky, AQP4-AK-positive Subpopulation	Ja ¹⁾	Ja ²⁾	Ja ³⁾	Unklar ³⁾⁴⁾	Nein	Ja ⁵⁾⁶⁾⁷⁾	Unklar

¹⁾ A-priori-Erstellung einer Randomisierungsliste. Angaben zum Verfahren liegen nicht vor.

²⁾ Zuteilung zur Behandlungsgruppe mittels interaktivem Web-/Voice-Response-System.

³⁾ Doppelblindes Studiendesign: Die Studienmedikationen (Satralizumab und Placebo) waren hinsichtlich Aussehen und Verabreichung identisch. Gemäß Protokoll waren die Studienteilnehmenden und das gesamte Studienpersonal bezüglich der Studienmedikation verblindet, bis alle Patientinnen und Patienten entweder die doppelblinde Studienperiode abgeschlossen haben, vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind oder aufgrund von medizinischen Notfällen entblindet waren.

⁴⁾ Gemäß Studienprotokoll erfolgte eine Trennung zwischen ärztlichem untersuchenden Prüfpersonal (examining investigator), welches für die Durchführung der EDSS-/FSS-Untersuchungen im Rahmen der Schubbewertung zuständig war, und ärztlichem behandelndem Studienpersonal (treating investigator), welches für die Patientenbehandlung zuständig war: Unklar ist, ob das untersuchende Prüfpersonal auch für die Erhebung der anderen nicht-patientenberichteten Endpunkte zuständig war. Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten (einschließlich Fibrinogenspiegel) und traf Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage des klinischen Ansprechens und der Laborergebnisse. Das untersuchende Prüfpersonal hatte nur über das EDSS-Formular sowie das Formular zur Beurteilung eines Schubes Zugang zu den EDSS-/FSS-Daten (außer in Notfällen, wenn z. B. kein/e andere/r Arzt/Ärztin als der/die für die EDSS-/FSS-Bewertung im Studienzentrum anwesend war) und sollte keine Einsicht in die Krankenakte nehmen. Patientinnen und Patienten sollten über Symptome, die nicht mit der EDSS-/FSS-Bewertung im Zusammenhang standen, nicht mit dem untersuchenden Prüfpersonal sprechen, um deren Entblindung zu vermeiden. Eine Entblindung des behandelnden Studienpersonals durch Kenntnis der Fibrinogenspiegel, welcher durch Satralizumab gesenkt wird, kann nicht ausgeschlossen werden. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit trotz der Maßnahmen zur Trennung von untersuchendem Prüfpersonal und behandelndem Studienpersonal ein Risiko für die Entblindung des untersuchenden Prüfpersonals aufgrund von Verletzungen der GCP bestand (siehe Fussnoten 6 und 7).

⁵⁾ Der AQP4-AK-Status war kein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung. Es zeigten sich bezogen auf die vorliegenden Baseline-Charakteristika leichte Unterschiede in der Verteilung bei Geschlecht und Region zwischen den Gruppen in der Studie SAKuraStar. Weitere relevante Patientencharakteristika, wie z. B. Krankheitsdauer und Komorbiditäten, liegen für beide Studien nicht vor. Angaben zur jährlichen Schubrate zu Baseline sind für die Studie SAKuraStar und zu vorangegangenen Therapien zur Schubprävention für die Studie SAKuraSky nicht verfügbar. Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der AQP4-AK-positiven Subpopulation kann nicht ausgeschlossen werden.

⁶⁾ Verstoß gegen die GCP im Zusammenhang mit dem Fibrinogenspiegel [7,23,24]: Daten zur Fibrinogenkonzentration wurden vom früheren Sponsor bei zwei Gelegenheiten (November 2015 und Mai 2017) verwendet, um die Zuteilung zur Behandlungsgruppe für beide Studien vorherzusagen und nicht genehmigte Interimsanalysen zur Wirksamkeit durchzuführen. Hazard Ratios wurden auf der Grundlage dieser angenommenen Gruppenzuteilung berechnet. Informationen darüber wurden u. a. mit Mitgliedern des Studienpersonals geteilt. Es besteht ein zeitlicher Zusammenhang mit Protokolländerungen der Studie SAKuraStar, in denen die ursprünglich geplante Fallzahl von 70 auf 90 gesteigert und die Anzahl der Ereignisse für den primären Endpunkt von 19 auf 44 erhöht (Protokoll 6.0 vom 01.05.2016) und das Ende der Studie auf maximal 1,5 Jahre nach dem Datum der Randomisierung der letzten Person festgelegt (Protokoll 8.0 vom 14.06.2018) wurde. Es ist nicht vollständig auszuschließen, dass diese Protokolländerungen durch das Wissen über die Fibrinogenwirkung und die Schätzung der Hazard Ratios beeinflusst wurden. Das CHMP der EMA geht in seiner finalen Bewertung davon aus, dass der Aspekt des Fibrinogenspiegel-bezogenen Verstoßes gegen die GCP keinen großen Einfluss auf die Gesamtergebnisse der Studien hatte, allerdings wurden diesbezüglich divergierende Ansichten von 4 CHMP-Mitgliedern dokumentiert [7]. Informationen von Seiten des pU zu diesen Aspekten liegen im Dossier nicht vor.

⁷⁾ Durchgeführte GCP-Inspektionen weisen auf kritische Auffälligkeiten bei der Durchführung der beiden Studien hin [7], welche die Integrität der Studiendaten in Frage stellen:

- Mängel bei der Trennung von behandelndem Studienpersonal und untersuchendem Prüfpersonal (z. B. unvollständige Dokumentation; fehlende Dokumente; Dokumente, die nicht in der Studienmasterdatei abgelegt wurden; Änderungen an Formularen, die nicht den ALCOA-Grundsätzen (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate) entsprechen; fehlende oder fehlerhafte Aktennotizen).

- Unklarheiten hinsichtlich der Durchsicht des Unterlagenpakets für das klinische Endpunkt-Komitee durch Sponsor/Auftragsforschungsunternehmen, bevor dieses an das Endpunkt-Komitee geschickt wurde (Anfragen des Sponsors/Auftragsforschungsunternehmens an das Studienpersonal, bevor die Daten an das klinische Endpunkt-Komitee versendet wurden, und Veränderungen in den EDSS-/FSS-Score wurden nicht in einer eindeutigen und systematischen Weise aufgezeichnet und gespeichert, um alle Ereignisse in beiden Studien chronologisch zu rekonstruieren und zurückverfolgen zu können (z. B. wurde der EDSS an den FSS angepasst oder umgekehrt? Wurden Änderungen im Einvernehmen mit dem Prüfpersonal oder auf die vom Auftragsforschungsunternehmen festgelegte Weise vorgenommen?)).
 - Zahlreiche Zugriffe auf das elektronische System, das für das Management der Formulare zur Schubbewertung verwendet wurde.
 - Daten von mindestens 28 % der Studienteilnehmenden könnten in Bezug auf die Datenintegrität beeinträchtigt worden sein.
- Das CHPM der EMA betrachtete die Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität unter Berücksichtigung von Informationen aus einem retrospektiven internen Review einschließlich schriftlicher und mündlicher Stellungnahmen des pU im Wesentlichen als ausgeräumt, während 4 Mitglieder des CHMP Zweifel an der Reliabilität der Daten äußerten [7]. Informationen von Seiten des pU zu Aspekten, die die Auffälligkeiten bei der Durchführung der Studien betreffen, liegen im Dossier nicht vor.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMA: European Medicines Agency; FSS: Functional System Score; GCP: Good Clinical Practice; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Das Verzerrungspotential der Studien SAKuraStar und SAKuraSky wird auf Studienebene als unklar eingeschätzt. Die Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte „Krankheitsschübe“, „Zeit bis zur EDSS-Progression“, „Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest“, „Veränderung im FSS / Gehfähigkeit“ (ergänzend) und „Unerwünschte Ereignisse“ ist in der nachfolgenden Tabelle abgebildet.

Für die patientenberichteten Endpunkte mittels der Instrumente „FACIT-Fatigue“, „EQ-5D-VAS“, „VAS für Schmerz“ und „SF-36“ sowie für den Endpunkt „Behinderung/progression T25FW-basiert“ wurden gemäß der im Studienprotokoll definierten Erhebungszeitpunkte nur Daten generiert, solange die Studienteilnehmenden keinen Protokoll-definierten Krankheitsschub (und in Studie SAKuraSky auch keinen notfallbehandelten Schub) aufwiesen. Dies führte ab der ersten Post-Baseline-Visite zu einem geringen Anteil an Personen der ITT-Population in der Auswertung (siehe 3.3.3, 3.3.5 und 3.4). Die Ergebnisse dieser Endpunkte wurden infolgedessen nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt, sodass die Bewertung des Verzerrungspotentials entfällt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Endpunkt Studie	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<i>Todesfälle</i>					
SAkuraStar	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
SAkuraSky	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<i>Krankheitsschübe</i>					
SAkuraStar	Unklar ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Unklar
SAkuraSky	Unklar ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾	Hoch
<i>Zeit bis zur EDSS-Progression</i>					
SAkuraStar	Unklar ⁶⁾	Ja ²⁾	Ja ⁷⁾	Ja ³⁾⁴⁾	Hoch
SAkuraSky	Unklar ⁶⁾	Ja ²⁾	Ja ⁷⁾	Ja ³⁾⁴⁾⁸⁾	Hoch
<i>Veränderung im FSS / Gehfähigkeit</i>					
SAkuraStar	Unklar ⁶⁾	Ja ²⁾⁹⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Unklar
SAkuraSky	Unklar ⁶⁾	Ja ²⁾⁹⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Unklar

Endpunkt Studie	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<i>Veränderung in der Sehschärfe (Snellen)</i>					
SAkuraStar	Unklar ¹⁰⁾	Ja ²⁾⁹⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Hoch
SAkuraSky	Unklar ¹⁰⁾	Ja ²⁾⁹⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Hoch
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>					
SAkuraStar	Unklar ¹⁰⁾	Ja ¹¹⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Hoch
SAkuraSky	Unklar ¹⁰⁾	Ja ¹¹⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Hoch

¹⁾ Erhebung durch ein separates ärztliches untersuchendes Prüfpersonal (siehe Verzerrungspotential auf Studienebene, Fussnote 4) und Bestätigung des Schubes durch ein unabhängiges verblindetes Endpunkt-Komitee. Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob und in welchem Ausmaß durch den Verstoß gegen die GCP Entblindungen des ärztlichen EDSS-Prüfpersonal aufgetreten sein sind.

²⁾ Auswertung gemäß Randomisierung in der ITT-Population.

³⁾ Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der AQP4-AK-positiven Subpopulation kann nicht ausgeschlossen werden.

⁴⁾ Zweifel an der Integrität der Daten aufgrund der Ergebnisse der GCP-Inspektionen (siehe Verzerrungspotential auf Studienebene, Fussnote 7).

⁵⁾ Potentielles Risiko für informative Zensurierung durch Zensurierung bei Auftreten eines mit einer Notfalltherapie behandelten Schubes, der nicht als Protokoll-definierter Schub klassifiziert wurde, aber mit einer Beendigung der doppelblinden Studienperiode einhergeht, oder bei Änderung bzw. Dosiserhöhung der Basistherapie. Angaben zu Zensurierungsgründen sind nicht verfügbar, sodass unklar ist, wie viele Personen aufgrund dieser Gründe zensiert wurden.

⁶⁾ Erhebung durch das ärztliche EDSS-Prüfpersonal (siehe Verzerrungspotential auf Studienebene, Fussnote 4). Es ist nicht abschließend beurteilbar, ob durch den Verstoß gegen die GCP Entblindungen des untersuchenden Prüfpersonal aufgetreten sein sind.

⁷⁾ Bei der Zeit bis zur EDSS-Progression handelt es sich um eine nicht präspezifizierte Operationalisierung/Auswertung zum EDSS-Instrument. Die für die EDSS-Progression verwendeten Kriterien weichen leicht von der EMA-Empfehlung bei MS ab. Eine Begründung dafür liegt nicht vor.

⁸⁾ Potentielles Risiko für informative Zensurierung durch Zensurierung bei Änderung bzw. Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines klinischen Schubes. Angaben zu Zensurierungsgründen sind nicht verfügbar, sodass unklar ist, wie viele Personen aus diesen Gründen zensiert wurden.

⁹⁾ Anteil von fehlenden Werten in der Auswertung bezogen auf die Studienvisiten Baseline und Woche 24 ist gering bis moderat. Daten zu Studienvisiten nach Woche 24 wurden aufgrund des geringen Anteils der Personen in der Auswertung (< 70 % in mindestens einem Studienarm) nicht berücksichtigt.

¹⁰⁾ Es liegen keine Informationen vor, ob der Endpunkt durch das behandelnde Studienpersonal oder das untersuchende Prüfpersonal erhoben wurde. Die Erhebung durch das behandelnde Studienpersonal ist denkbar. Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Fibrinogenspiegel-Daten, welche eine Entblindung ermöglichen könnten.

¹¹⁾ Auswertung in der Safety-Population (alle randomisierten AQP4-AK-positiven Personen mit mindestens einer vollen oder partiellen Gabe der Studienmedikation). Alle randomisierten Personen haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; EDSS: Expanded Disability Status Scale; EMA: European Medicines Agency; FSS: Functional System Score; GCP: Good Clinical Practice; ITT: Intention-to-Treat; MS: Multiple Sklerose.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Im Hinblick auf das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Subpopulationen der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten der Studien SAKuraStar und SAKuraSky relevant.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Für die bewertungsrelevante AQP4-AK-positive Subpopulation der Studien SAKuraStar und SAKuraSky liegen nicht alle relevanten Informationen zum Patientenfluss vor (Tabellen 11 und 12). Zur Annäherung werden die Informationen der Gesamtstudienpopulation der beiden Studien abgebildet.

Studie SAKuraStar

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar ¹⁾ Allgemeine Angaben	Gesamtpopulation		AQP4-AK-positiv Population	
	Satralizumab	Placebo	Satralizumab	Placebo
Randomisiert (ITT-Population), n	63	32	41	23
Safety-Population, n	63	32	41	23
Abbruch der doppelblinden Studienperiode ohne Protokoll-definierten Schub, n (%)	7 (11,1)	4 (12,5)	k. A.	k. A.
Gründe für den Studienabbruch, n (%)				
UE	1 (1,6)	1 (3,1)		
Tod	0	0		
Verletzung der Einschlusskriterien	0	0		
Krankheitsprogression	0	0	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	0	0		
Andere Protokollverletzung	1 (1,6)	0		
Verweigerung der Behandlung	1 (1,6)	0		
Entzug der Einverständniserklärung	2 (3,2)	2 (6,3)		
Andere	2 (3,2)	1 (3,1)		
Übergang in das Safety-Follow-up, n (%)	1 (1,6)	0	k. A.	k. A.
Beendigung des Safety-Follow-up, n (%)	1 (1,6)	0		
Übergang in die OLE, n (%)	18 (28,6)	17 (53,1)	k. A.	k. A.
Studienabbruch in der OLE, n (%)	3 (4,8)	3 (9,4)		
Mediane Dauer der doppelblinden Studienperiode in Wochen (min; max) ²⁾	95,4 (8; 205)	60,5 (7; 219)	96,7 (8; 193)	60,1 (7; 219)

¹⁾ Datenschnitt: 12.10.2018.

²⁾ Angaben beziehen sich auf die Dauer der doppelblinden Studienperiode für die Sicherheitsanalysen in der Safety-Population (definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Tag des Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Personen mit fehlender Nachbeobachtung (Lost to Follow-up), dem Tag des letzten Kontakts, je nach dem was früher eintrat).

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; OLE: Open-Label-Extensionsperiode; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Studie SAKuraSky

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zur Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky ¹⁾	Gesamtpopulation		AQP4-AK-positive Population	
	Satralizumab	Placebo	Satralizumab	Placebo
Randomisiert (ITT-Population), n	41	42	27	28
Safety-Population, n	41	42	28 ²⁾	28
<i>Abbruch der doppelblinden Studienperiode, n (%)</i>				
ohne Protokoll-definierten Schub	3 (7,3)	8 (19,0)	k. A.	k. A.
nach Protokoll-definiertem Schub	0	2 (4,8)		
<i>Gründe für den Studienabbruch, n (%)</i>				
UE	3 (7,3)	5 (11,9)		
Tod	0	0		
Verletzung der Einschlusskriterien	0	1 (2,4)		
Krankheitsprogression	0	0	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	0	0		
Andere Protokollverletzung	0	0		
Verweigerung der Behandlung	0	2 (4,8)		
Entzug der Einverständniserklärung	0	2 (4,8)		
Andere	0	0		
Übergang in das Safety-Follow-up, n (%)	0	1 (2,4)	k. A.	k. A.
Beendigung des Safety-Follow-up, n (%)	0	1 (2,4)		
Übergang in die OLE, n (%)	18 (43,9)	24 (57,1)	k. A.	k. A.
Studienabbruch in der OLE, n (%)	4 (9,8)	5 (11,9)		
Mediane Dauer der doppelblinden Studienperiode in Wochen (min; max) ³⁾	115,1 (10; 224)	42,5 (8; 185)	139,4 (10; 224)	40,2 (8; 185)

¹⁾ Datenschnitt: 06.06.2018.

²⁾ Es kann nicht nachvollzogen werden, warum im Satralizumab-Arm eine Person mehr in der Safety-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten im Vergleich zur ITT-Population eingeschlossen war. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie SAKuraSky war die ITT-Population identisch mit der Safety-Population.

³⁾ Angaben beziehen sich auf die Dauer der doppelblinden Studienperiode für die Sicherheitsanalysen in der Safety-Population (definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Tag des Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, für Personen mit fehlender Nachbeobachtung (Lost to Follow-up), dem Tag des letzten Kontakts, je nach dem was früher eintrat).

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; OLE: Open-Label-Extensionsperiode; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 13: Charakterisierung der AQP4-AK-positiven Subpopulation der Studien SAKuraStar und SAKuraSky

Studien SAKuraStar und SAKuraSky Charakterisierung der AQP4-AK-positiven Subpopulation	Studie SAKuraStar		Studie SAKuraSky	
	Satralizumab N = 41 ¹⁾	Placebo N = 23 ¹⁾	Satralizumab N = 27 ¹⁾	Placebo N = 28 ¹⁾
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min; max)	46,0 (12,0) 47 (22; 70)	40,1 (11,5) 43 (20; 56)	44,4 (15,7) 44 (13; 73)	43,4 (12,9) 45 (14; 65)
<i>Altersgruppen (Jahre), n (%)</i> < 18 ≥ 18 < 65 ≥ 65	0 41 (100) 40 (97,6) 1 (2,4)	0 23 (100) 23 (100) 0	1 (3,7) 26 (96,3) k. A.	2 (7,1) 26 (92,9) k. A.
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	10 (24,4) 31 (75,6)	1 (4,3) 22 (95,7)	0 27 (100)	0 28 (100)
<i>Region, n (%)</i> Asien Europa/Andere Nordamerika	5 (12,2) 8 (19,5) 28 (68,3)	5 (21,7) 6 (26,1) 12 (52,2)	13 (48,1) 14 (51,9) -	13 (46,4) 15 (53,6) -
<i>Body Mass Index (kg/m²)</i> MW (SD) Median (min; max)	28,5 (8,9) 27,2 (18,0; 62,2)	24,9 (6,0) 24,3 (17,5; 44,1)	23,4 (5,2) 21,6 (17,4; 37,7)	24,1 (6,0) 23,1 (16,7; 47,9)
<i>Diagnose, n (%)</i> NMO NMOSD	26 (63,4) 15 (36,6)	15 (65,2) 8 (34,8)	19 (70,4) 8 (29,6)	14 (50,0) 14 (50,0)
<i>Jährliche Schubrate</i> MW (SD) Median (min; max)	k. A.	k. A.	1,4 (0,5) 1 (1,0; 3,0)	1,4 (0,6) 1 (1,0; 3,0)

Studien SAKuraStar und SAKuraSky Charakterisierung der AQP4-AK-positiven Subpopulation	Studie SAKuraStar		Studie SAKuraSky	
	Satralizumab N = 41 ¹⁾	Placebo N = 23 ¹⁾	Satralizumab N = 27 ¹⁾	Placebo N = 28 ¹⁾
<i>Jährliche Schubrate, n (%)</i>				
1	k. A.	k. A.	14 (51,9)	15 (53,6)
> 1			13 (48,1)	13 (46,4)
<i>Vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes, n (%)</i>				
B-Zell-Depletion	5 (12,2)	4 (17,4)	k. A.	k. A.
Immunsuppressiva/Andere	36 (87,8)	19 (82,6)		
Vorangegangene Therapie zur Behandlung eines Schubes	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Therapien zur symptomatischen Behandlung	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<i>Baseline-Therapie zur Prävention eines Schubes, n (%)</i>				
Azathioprin	nicht zutreffend	nicht zutreffend	11 (40,7)	11 (39,3)
Mycophenolat-Mofetil			1 (3,7)	3 (10,7)
Orale Kortikosteroide			14 (51,9)	13 (46,4)
Azathioprin plus orale Kortikosteroide			0	0
Mycophenolat-Mofetil plus orale Kortikosteroide			1 (3,7)	1 (3,6)
<i>Letzter Krankheitsschub, n (%)</i>				
Erster Schub	5 (12,2)	4 (17,4)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Wiederkehrender Schub	36 (87,8)	19 (82,6)		
<i>EDSS zu Baseline</i>				N = 27
MW (SD)	4,0 (1,5)	3,4 (1,6)	4,3 (1,6)	3,7 (1,4)
Median (min; max)	4 (1,5; 6,5)	3,5 (1,0; 6,5)	4 (1,0; 6,5)	3,5 (1,5; 6,5)
Krankheitsdauer	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Komorbiditäten	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; NMO: Neuromyelitis optica; NMOSD: Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankung; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Für die bewertungsrelevante Subpopulation der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten liegen keine Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation (Behandlungsdauer, Anzahl an Dosen) vor. In der Gesamtpopulation der Studie SAKuraStar lag die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation in der doppelblinden Studienperiode bei 92,3 Wochen (min; max: 0; 202) im Satralizumab-Arm und 54,6 Wochen (2; 216) im Placebo-Arm. In der Studie SAKuraSky betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation im Satralizumab-Arm 107,4 Wochen (2; 224) und im Placebo-Arm 32,5 Wochen (0; 180).

Begleitmedikation und Notfallhandlung

Es liegen keine Informationen zur Begleitmedikation und zur Notfallbehandlung eines Schubes für die bewertungsrelevante Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten der Studien SAKuraStar und SAKuraSky vor.

3.2 Mortalität

Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

3.3.1 Krankheitsschübe

Die Ergebnisse zu „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ sind nachfolgend für die bewertungsrelevante Subpopulation der Studien SAKuraStar und SAKuraSky abgebildet.

Studie SAKuraStar

Tabelle 14: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positiv Population ¹⁾ Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes	Satralizumab N = 41 ²⁾	Placebo N = 23 ²⁾
Beobachtungsdauer in Wochen		
Median (min; max)	96,7 (8;193)	60,1 (7 ;219)
Protokolldefinierter Krankheitsschub		
Ereignis, n (%)	9 (22,0)	13 (56,5)
Zensurierungen (Personen ohne Protokoll-definierten Schub), n (%)	32 (78,0)	10 (43,5)
Zensurierungsgründe, n (%)		
Therapieabbruch aufgrund von UE	k. A.	k. A.
Andere Gründe für Abbruch der doppelblinden Periode		
Mediane Zeit bis zum Protokoll-definierten Schub (Wochen) [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	58,0 [11,7; n. b.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,26 [0,11; 0,63]; 0,0014	

¹⁾ Datenschnitt 12.10.2018.

²⁾ ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion; Immunsuppressiva/Andere) und letzter Schub im Jahr vor Baseline (erster Schub; wiederkehrender Schub) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.

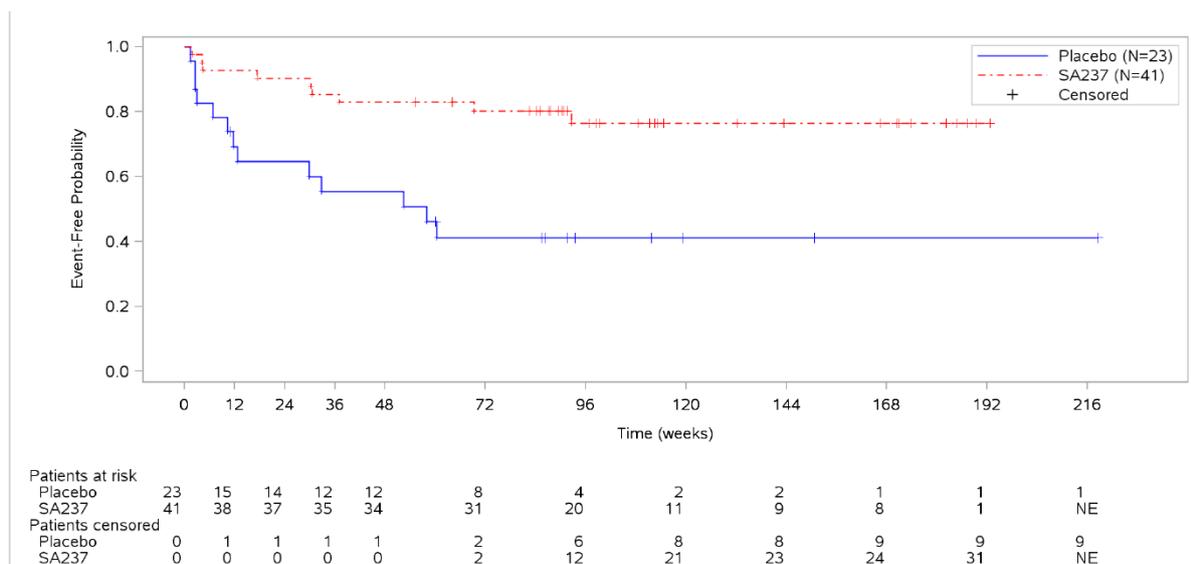


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraSky

Tabelle 15: Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

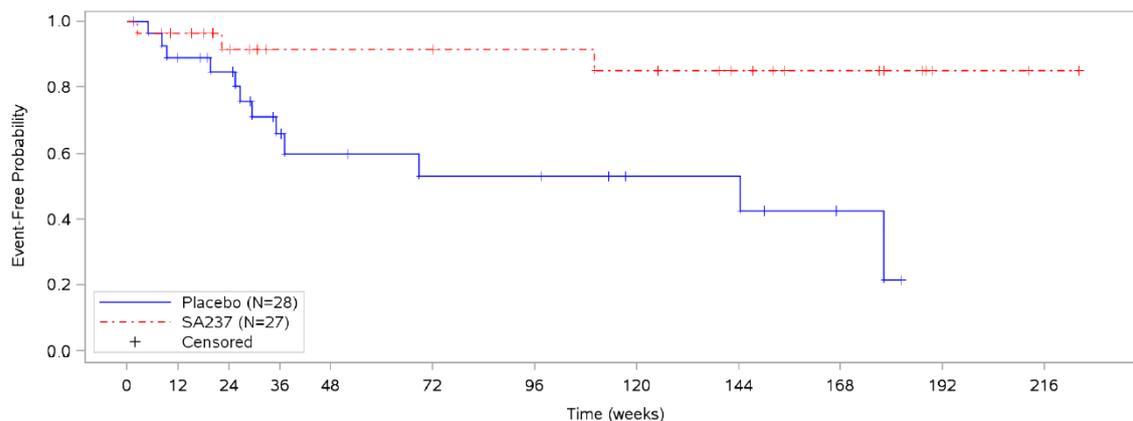
Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes	Satralizumab N = 27 ²⁾	Placebo N = 28 ²⁾
Beobachtungsdauer in Wochen		
Median (min; max)	139,4 (10; 224)	40,2 (8; 185)
Protokolldefinierter Krankheitsschub		
Ereignis, n (%)	3 (11,1)	12 (42,9)
Zensierungen (Personen ohne Protokoll-definierten Schub), n (%)	24 (88,9)	16 (57,1)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>		
Therapieabbruch aufgrund von UE	k. A.	k. A.
Notfallbehandelter Schub		
Andere Gründe für Abbruch der doppelblinden Periode		
Mediane Zeit bis zum Protokoll-definierten Schub (Wochen) [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	144,3 [29,4; n. b.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,21 [0,06; 0,75]; 0,0086	

¹⁾ Datenschnitt 06.06.2018.

²⁾ ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit jährliche Schubrate (1; > 1) und Region (Asien; Europa/Andere) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis.



Patients at risk	0	12	24	36	48	72	96	120	144	168	192	216
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 2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

3.3.2 Behinderungsprogression EDSS-/FSS-basiert

3.3.2.1 Zeit bis zur EDSS-Progression

Die Ergebnisse zu „Zeit bis zur EDSS-Progression“ sind nachfolgend für die bewertungsrelevante Subpopulation der Studien SAKuraStar und SAKuraSky abgebildet.

Studie SAKuraStar

Tabelle 16: Zeit bis zur EDSS-Progression während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Zeit bis zur EDSS-Progression	Satralizumab N = 41 ²⁾	Placebo N = 23 ²⁾
Beobachtungsdauer in Wochen		
Median (min; max)	96,7 (8; 193)	60,1 (7; 219)
EDSS-Progression		
Ereignis, n (%)	11 (26,8)	11 (47,8)
Zensierungen, n (%)	30 (73,2)	12 (52,2)
Zensierungsgründe	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Progression in Wochen [95%-KI]	n. b. [121,0; n. b.]	47,1 [13,0; n.b.]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,34 [0,14;0,82]; 0,0124	

¹⁾ Datenschnitt 12.10.2018.

²⁾ ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion; Immunsuppressiva/Andere) und letzter Schub im Jahr vor Baseline (erster Schub; wiederkehrender Schub) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar.

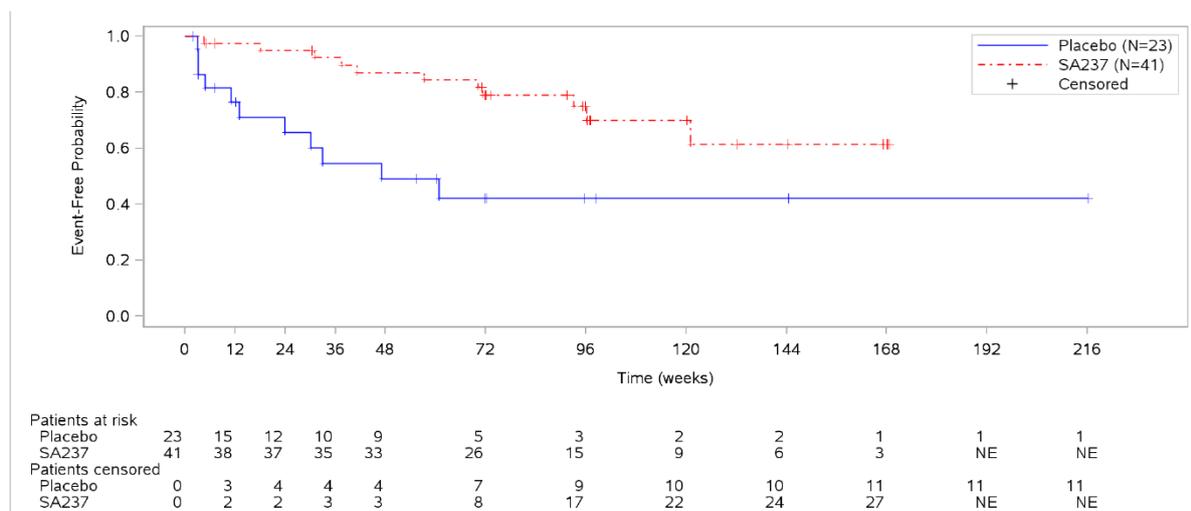


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EDSS-Progression während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraSky

Tabelle 17: Zeit bis zur EDSS-Progression während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

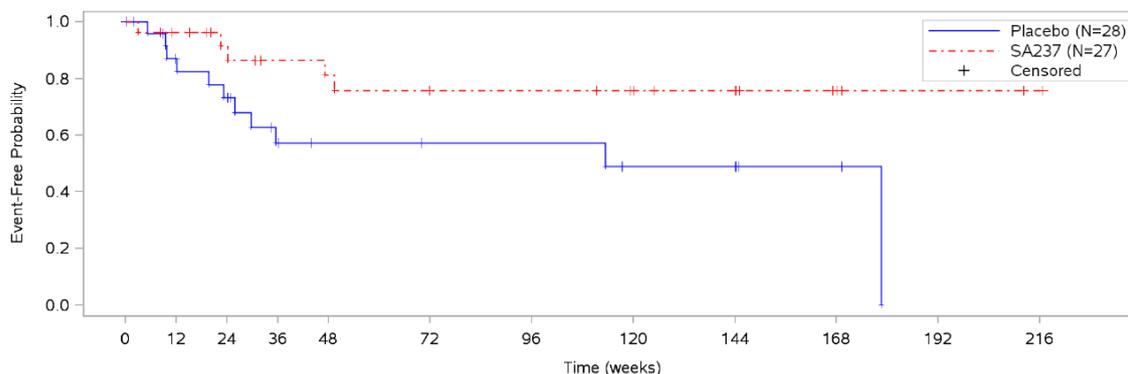
Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Zeit bis zur EDSS-Progression	Satralizumab N = 27 ²⁾	Placebo N = 28 ²⁾
Beobachtungsdauer in Wochen		
Median (min; max)	139,4 (10; 224)	40,2 (8; 185)
EDSS-Progression		
Personen in der Auswertung, n (%)	27 (100)	27 (96,4)
Ereignis, n (%)	5 (18,5)	11 (40,7)
Zensierungen, n (%)	22 (81,5)	16 (59,3)
Zensierungsgründe	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur Progression in Wochen [95%-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	113,4 [23,1; 178,6]
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾	0,36 [0,12 1,06]; 0,0529	

¹⁾ Datenschnitt 06.06.2018.

²⁾ ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit jährliche Schubrate (1; > 1) und Region (Asien; Europa/Andere) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar.



Patients at risk												
Placebo	27	19	16	10	8	7	7	5	5	2	NE	NE
SA237	27	24	19	16	15	13	13	11	8	5	2	1
Patients censored												
Placebo	0	5	5	8	10	11	11	12	13	15	NE	NE
SA237	0	2	6	8	8	9	9	11	14	17	20	21

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur EDSS-Progression während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

3.3.2.2 Veränderung im FSS (ergänzende Darstellung)

Die mittleren FSS sowie die mittleren Scores zur Gefähigkeit zu Baseline und Woche 24 sind in den nachfolgenden Tabellen für die Studien SAKuraStar und SAKuraSky abgebildet. Angaben zum Funktionssystem „Zerebrale Funktion“ liegen nicht vor.

Ab Woche 48 lag der Anteil der Personen in der Auswertung zu allen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkten bezogen auf die ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme unter 70 %, aufgrunddessen Ergebnisse ab Woche 48 nicht berücksichtigt werden. So betrug in der Studie SAKuraStar der Anteil der Personen in der Auswertung zu Woche 48 im Satralizumab-Arm 90 % und im Placebo-Arm 61 %. In der Studie SAKuraSky variierte dieser Anteil je nach Functional System Score zu Woche 48 zwischen 63 und 67 % im Satralizumab-Arm und lag bei 57 % im Placebo-Arm.

Aufgrund des geringen Anteils an Personen ab Woche 48 in der Auswertung wird die Effektschätzung im MMRM, in welches die Daten der Visiten bis Woche 144 eingingen, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Studie SAKuraStar

Tabelle 18: Ergebnisse des FSS und des Scores zur Gehfähigkeit in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Ergebnisse des FSS und des Scores zur Gehfähigkeit	Satralizumab N = 41 ²⁾		Placebo N = 23 ²⁾	
	n (%) ³⁾	MW (SD)	n (%) ³⁾	MW (SD)
Gehfähigkeit³⁾⁴⁾				
Baseline	41 (100)	1,9 (2,9)	23 (100)	1,4 (2,8)
Woche 24	40 (97,6)	1,8 (3,3)	23 (100)	2,4 (3,3)
Funktion von Blase und Darm⁴⁾⁵⁾				
Baseline	41 (100)	1,1 (1,0)	23 (100)	0,6 (0,9)
Woche 24	40 (97,6)	1,2 (1,1)	23 (100)	0,7 (1,1)
Hirnstammfunktion⁴⁾⁶⁾				
Baseline	41 (100)	0,3 (0,7)	23 (100)	0,3 (0,6)
Woche 24	40 (97,6)	0,3 (0,6)	23 (100)	0,3 (0,6)
Zerebelläre Funktion⁴⁾⁶⁾				
Baseline	41 (100)	1,2 (1,2)	23 (100)	0,8 (1,1)
Woche 24	40 (97,6)	1,2 (1,1)	23 (100)	1,2 (1,4)
Pyramidale Funktion⁴⁾⁵⁾				
Baseline	41 (100)	2,1 (1,1)	23 (100)	1,8 (1,2)
Woche 24	40 (97,6)	1,9 (1,4)	23 (100)	2,0 (1,2)
Sensorische Funktion⁴⁾⁵⁾				
Baseline	41 (100)	1,8 (1,3)	23 (100)	1,3 (1,2)
Woche 24	40 (97,6)	1,6 (1,4)	23 (100)	1,4 (1,5)
Visuelle Funktion⁴⁾⁵⁾				
Baseline	41 (100)	3,0 (2,1)	23 (100)	3,1 (1,9)
Woche 24	40 (97,6)	3,0 (2,3)	23 (100)	3,0 (2,1)

¹⁾ Datenschnitt: 12.10.2018.

²⁾ ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Score von 0 bis 12. Höhere Werte bedeuten eine größere Behinderung.

⁴⁾ Daten aus Extravisiten, die aufgrund eines Schubes durchgeführt wurden, wurden der nächstfolgenden regulären Visite zugeordnet.

⁵⁾ Score von 0 bis 6. Höhere Werte bedeuten eine größere Behinderung.

⁶⁾ Score von 0 bis 5. Höhere Werte bedeuten eine größere Behinderung.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; FSS: Functional System Score; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Studie SAKuraSky

Tabelle 19: Ergebnisse des FSS und des Scores zur Gehfähigkeit in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Ergebnisse des FSS und des Scores zur Gehfähigkeit	Satralizumab N = 27 ²⁾		Placebo N = 28 ²⁾	
	n (%) ³⁾	MW (SD)	n (%) ³⁾	MW (SD)
Gehfähigkeit³⁾⁴⁾				
Baseline	27 (100)	2,9 (3,3)	27 (96,4)	1,7 (2,8)
Woche 24	25 (92,6)	3,0 (3,5)	23 (82,1)	1,8 (3,0)
Funktion von Blase und Darm⁴⁾⁵⁾				
Baseline	27 (100)	1,1 (1,0)	28 (100)	0,5 (0,8)
Woche 24	25 (92,6)	1,0 (1,0)	24 (85,7)	0,8 (1,2)
Hirnstammfunktion⁴⁾⁶⁾				
Baseline	27 (100)	0,5 (0,8)	28 (100)	0,4 (0,6)
Woche 24	25 (92,6)	0,4 (0,7)	25 (89,3)	0,5 (1,0)
Zerebelläre Funktion⁴⁾⁶⁾				
Baseline	27 (100)	1,4 (1,2)	28 (100)	0,8 (1,0)
Woche 24	25 (92,6)	1,4 (1,2)	24 (85,7)	0,8 (1,0)
Pyramidale Funktion⁴⁾⁵⁾				
Baseline	27 (100)	2,3 (1,1)	28 (100)	1,9 (1,0)
Woche 24	25 (92,6)	2,4 (1,2)	25 (89,3)	2,1 (0,9)
Sensorische Funktion⁴⁾⁵⁾				
Baseline	27 (100)	1,8 (1,2)	28 (100)	1,9 (1,4)
Woche 24	25 (92,6)	2,0 (1,3)	24 (85,7)	1,7 (1,5)
Visuelle Funktion⁴⁾⁵⁾				
Baseline	27 (100)	2,6 (2,1)	28 (100)	2,4 (2,0)
Woche 24	25 (92,6)	2,7 (2,1)	24 (85,7)	2,5 (2,2)

¹⁾ Datenschnitt: 06.06.2018.

²⁾ ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Score von 0 bis 12. Höhere Werte bedeuten eine größere Behinderung.

⁴⁾ Daten aus Extravisiten, die aufgrund eines Schubes durchgeführt wurden, wurden der nächstfolgenden regulären Visite zugeordnet.

⁵⁾ Score von 0 bis 6. Höhere Werte bedeuten eine größere Behinderung.

⁶⁾ Score von 0 bis 5. Höhere Werte bedeuten eine größere Behinderung.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; FSS: Functional System Score; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.3.3 Behinderungsprogression T25FW-basiert

Der T25FW wurde in den Studien zu Baseline und nachfolgend alle 24 Wochen bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode durchgeführt, welches patientenindividuell bei Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (in Studie SAKuraSky auch eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde) erreicht war. Zu allen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkten lag der Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf die ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme unter 70 % (siehe Anhang, Tabelle 33). Die Ergebnisse werden als nicht valide bewertet und daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

3.3.4 Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest

Die Ergebnisse des Snellen-Sehtests zu Baseline und Woche 24 sind in Form der deskriptiven Auswertung in den nachfolgenden Tabellen für die Studien SAKuraStar und SAKuraSky abgebildet.

Ab Woche 48 lag der Anteil der Personen in der Auswertung zu allen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkten bezogen auf die ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme unter 70 % (z. B. zu Woche 48: 90 % (SAKuraStar) bzw. 67 % (SAKuraSky) im Satralizumab-Arm und 61 % (SAKuraStar) bzw. 57 % (SAKuraSky) im Placebo-Arm), aufgrunddessen diese Ergebnisse nicht berücksichtigt werden.

Aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten ab Woche 48 wird die Effektschätzung im MMRM, in welches die Daten der Visiten bis Woche 144 eingingen, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Studie SAKuraStar

Tabelle 20: Ergebnisse zur Sehschärfe in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Ergebnisse zur Sehschärfe	Satralizumab N = 41 ²⁾		Placebo N = 23 ²⁾	
	n (%) ³⁾	MW (SD)	n (%) ³⁾	MW (SD)
Snellen-Sehtest⁴⁾⁵⁾ – rechtes Auge				
Baseline	41 (100)	0,58 (0,80)	23 (100)	0,69 (1,03)
Woche 24	40 (97,6)	0,65 (0,96)	23 (100)	0,61 (0,91)
Snellen-Sehtest⁴⁾⁵⁾ – linkes Auge				
Baseline	41 (100)	0,68 (0,91)	23 (100)	0,55 (0,93)
Woche 24	40 (97,6)	0,68 (0,91)	23 (100)	0,66 (1,14)

¹⁾ Datenschnitt 12.10.2018.

²⁾ ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Anteil der Personen mit Messwert bezogen auf die ITT-Population.

⁴⁾ Geringere Werte bedeuten eine bessere Sehschärfe.

⁵⁾ Daten aus Extravisiten, die aufgrund eines Schubes durchgeführt wurden, wurden der nächstfolgenden regulären Visite zugeordnet.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Studie SAKuraSky

Tabelle 21: Ergebnisse zur Sehschärfe in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Ergebnisse zur Sehschärfe	Satralizumab N = 27 ²⁾		Placebo N = 28 ²⁾	
	n (%) ³⁾	MW (SD)	n (%) ³⁾	MW (SD)
Snellen-Sehtest⁴⁾⁵⁾ – rechtes Auge				
Baseline	27 (100)	0,32 (0,54)	28 (100)	0,58 (0,99)
Woche 24	25 (92,6)	0,40 (0,65)	24 (85,7)	0,61 (0,98)
Snellen-Sehtest⁴⁾⁵⁾ – linkes Auge				
Baseline	27 (100)	0,78 (1,17)	28 (100)	0,40 (0,79)
Woche 24	25 (92,6)	0,85 (1,24)	24 (85,7)	0,41 (0,85)

¹⁾ Datenschnitt 06.06.2018.

²⁾ ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Anteil der Personen mit Messwert bezogen auf die ITT-Population.

⁴⁾ Geringere Werte bedeuten eine bessere Sehschärfe.

⁵⁾ Daten aus Extravisiten, die aufgrund eines Schubes durchgeführt wurden, wurden der nächstfolgenden regulären Visite zugeordnet.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.3.5 Patientenberichtete Endpunkte „Fatigue“, „Schmerz“ und „Gesundheitszustand“

Die patientenberichteten Endpunkte „Fatigue“, „Schmerz“ und „Gesundheitszustand“ wurden in den Studien zu Baseline und nachfolgend alle 24 Wochen bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode erhoben, welches patientenindividuell bei Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes (in der Studie SAKuraSky auch eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde) erreicht war. Bereits zum ersten Post-Baseline-Erhebungszeitpunkt (Woche 24) betrug der Anteil der Personen in der Auswertung für diese Endpunkte bezogen auf die ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm weniger als 70 % (siehe Anhang, Tabelle 33). Die Rücklaufquoten lagen auch zu den nachfolgenden Erhebungszeitpunkten in mindestens einem der beiden Studienarme unter 70 %. Die Ergebnisse werden als nicht valide bewertet und daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

3.4 Lebensqualität

Der SF-36 wurde in den Studien zu Baseline und nachfolgend alle 24 Wochen bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode erhoben. Zu allen Post-Baseline-Erhebungszeitpunkten lag der Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf die ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten in mindestens einem der beiden Studienarme unter 70 % (siehe Anhang, Tabelle 33). Die Ergebnisse werden als nicht valide bewertet und daher nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

3.5 Sicherheit

Die vorgelegten Auswertungen zu UE beziehen sich auf den Beobachtungszeitraum vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag des Datenschnitts, dem Tag vor Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, bei Personen mit fehlender Nachbeobachtung, dem Tag des letzten Kontakts (je nachdem, was zuerst eintrat). Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Studie SAKuraStar 96,7 Wochen im Satralizumab-Arm und 60,1 Wochen im Placebo-Arm. In der Studie SAKuraSky lag die mediane Beobachtungsdauer bei 139,4 Wochen Satralizumab-Arm und bei 40,2 Wochen im Placebo-Arm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen ist der Vergleich der Ereignisraten ohne Berücksichtigung der Beobachtungszeit nicht adäquat. Der pU hat daher (ab einem Auftreten von 10 Ereignissen pro Vergleich) Ereigniszeitanalysen anhand eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren in den UE-Analysen werden die Effektschätzer nicht in der Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse der unstratifizierten Analysen sind im Anhang abgebildet.

3.5.1 Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse

Studie SAKuraStar

Tabelle 22: Zusammenfassung zu den UE in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Unerwünschte Ereignisse, Personen mit ≥ 1 Ereignis	Satralizumab N = 41 ²⁾ n (%)	Placebo N = 23 ²⁾ n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert
UE jeglichen Schweregrads	36 (87,8)	16 (69,6)	-
Schwere UE	11 (26,8)	2 (8,7)	-. ³⁾
SUE	7 (17,1)	3 (13,0)	-. ³⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	1 (4,3)	-. ³⁾

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren in den UE-Analysen werden die Effektschätzer nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Studie SAKuraSky

Tabelle 23: Zusammenfassung zu den UE in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky AQP4-AK-positive Population ¹⁾ Unerwünschte Ereignisse, Personen mit ≥ 1 Ereignis	Satralizumab N = 28 ²⁾ n (%)	Placebo N = 28 ²⁾ n (%)	HR [95%-KI]; p-Wert ³⁾
UE jeglichen Schweregrads	25 (89,3)	27 (96,4)	-
Schwere UE	5 (17,9)	4 (14,3)	-. ³⁾
SUE	9 (32,1)	7 (25,0)	-. ³⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	3 (10,7)	4 (14,3)	-. ³⁾

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren in den UE-Analysen werden die Effektschätzer nicht in der Nutzenbewertung herangezogen.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

3.5.2 Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach Systemorgan- klasse und Preferred Term

Studie SAKuraStar

Tabelle 24: UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population¹⁾ UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Satralizumab N = 41²⁾ <i>n (%)</i>	Placebo N = 23²⁾ <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (31,7)	3 (13,0)
Augenerkrankungen	9 (22,0)	1 (4,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (39,0)	11 (47,8)
Nausea	6 (14,6)	2 (8,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (31,7)	3 (13,0)
Fatigue	6 (14,6)	1 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (53,7)	10 (43,5)
Nasopharyngitis	5 (12,2)	1 (4,3)
Infektion der oberen Atemwege	6 (14,6)	5 (21,7)
Harnwegsinfektion	8 (19,5)	5 (21,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (31,7)	7 (30,4)
Untersuchungen	12 (29,3)	6 (26,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (12,2)	3 (13,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	21 (51,2)	4 (17,4)
Arthralgie	6 (14,6)	0
Rückenschmerzen	3 (7,3)	3 (13,0)
Schmerzen in den Extremitäten	6 (14,6)	2 (8,7)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (22,0)	7 (30,4)
Kopfschmerzen	4 (9,8)	3 (13,0)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (19,5)	2 (8,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (14,6)	3 (13,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (26,8)	3 (13,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (34,1)	2 (8,7)
Ausschlag	6 (14,6)	0

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Studie SAKuraSky

Tabelle 25: UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Satralizumab N = 28 ²⁾ n (%)	Placebo N = 28 ²⁾ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (42,9)	7 (25,0)
Anämie	3 (10,7)	3 (10,7)
Leukopenie	3 (10,7)	4 (14,3)
Lymphopenie	2 (7,1)	3 (10,7)
Augenerkrankungen	5 (17,9)	2 (7,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (42,9)	12 (42,9)
Obstipation	2 (7,1)	6 (21,4)
Gastritis	4 (14,3)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (7,1)	8 (28,6)
Pyrexie	0	5 (17,9)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	1 (3,6)	3 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (67,9)	18 (64,3)
Blasenentzündung	2 (7,1)	3 (10,7)
Influenza	0	3 (10,7)
Nasopharyngitis	8 (28,6)	5 (17,9)
Mundherpes	0	3 (10,7)
Pharyngitis	3 (10,7)	2 (7,1)
Infektion der oberen Atemwege	5 (17,9)	3 (10,7)
Harnwegsinfektion	4 (14,3)	5 (17,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (25,0)	5 (17,9)
Untersuchungen	9 (32,1)	10 (35,7)
Serumferritin erniedrigt	0	3 (10,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (21,4)	7 (25,0)
Hypercholesterinämie	3 (10,7)	5 (17,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (35,7)	6 (21,4)
Arthralgie	3 (10,7)	0
Rückenschmerzen	3 (10,7)	4 (14,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (10,7)	2 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (32,1)	7 (25,0)
Kopfschmerzen	8 (28,6)	3 (10,7)

Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population¹⁾ UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Satralizumab N = 28²⁾ n (%)	Placebo N = 28²⁾ n (%)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (21,4)	2 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (21,4)	4 (14,3)
Oropharyngeale Schmerzen	3 (10,7)	1 (3,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (35,7)	6 (21,4)
Gefäßerkrankungen	3 (10,7)	1 (3,6)

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3.5.3 Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

Studie SAKuraStar

Tabelle 26: Schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population¹⁾ Schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse	Satralizumab N = 41²⁾ n (%)	Placebo N = 23²⁾ n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (7,3)	1 (4,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (9,8)	1 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (7,3)	0

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Studie SAKuraSky

Tabelle 27: Schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population¹⁾ Schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Satralizumab N = 28²⁾ n (%)	Placebo N = 28²⁾ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	2 (7,1)
Leukopenie	0	2 (7,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	2 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (7,1)	0

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

Studie SAKuraStar

Tabelle 28: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ MedDRA-Systemorganklasse	Satralizumab N = 41 ²⁾ n (%)	Placebo N = 23 ²⁾ n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (9,8)	1 (4,3)
Erkrankungen des Nervensystems	0	2 (8,7)

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Studie SAKuraSky

Tabelle 29: SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ MedDRA-Systemorganklasse	Satralizumab N = 28 ²⁾ n (%)	Placebo N = 28 ²⁾ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (3,6)	3 (10,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (7,1)	3 (10,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (7,1)	0

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

3.5.5 Unerwünschte Ereigniss von besonderem Interesse

Studie SAKuraStar

Tabelle 30: UE von besonderem Interesse in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ UE von besonderem Interesse	Satralizumab N = 41 ²⁾ n (%)	Placebo N = 23 ²⁾ n (%)
Erhöhte ALT oder AST (> 3x ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin (> 2x ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus	0	0
Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation	0	0
Infektionen, die eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten	6 (14,6)	0
Infektionen mit opportunistischen Erregern, welche eine orale Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten	2 (4,9)	4 (17,4)
Injektionsbedingte Reaktion	4 (9,8)	3 (13,0)

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; AST: Aspartat-Aminotransferase; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Studie SAKuraSky

Tabelle 31: UE von besonderem Interesse in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSkyr

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾ UE von besonderem Interesse	Satralizumab N = 28 ²⁾ n (%)	Placebo N = 28 ²⁾ n (%)
Erhöhte ALT oder AST (> 3x ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin (> 2x ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus	0	0
Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation	0	0
Infektionen, die eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten	2 (7,1)	3 (10,7)
Infektionen mit opportunistischen Erregern, welche eine orale Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten	1 (3,6)	5 (17,9)
Injektionsbedingte Reaktion	2 (7,1)	1 (3,6)

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; AST: Aspartat-Aminotransferase; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Satralizumab

Die vorliegende Bewertung von Satralizumab bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-positiv sind. Satralizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Kortikosteroiden, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) angewendet werden.

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studien SAKuraStar und SAKuraSky vor, in die Patientinnen und Patienten mit NMOSD eingeschlossen waren. In beiden Studien wurden sowohl Personen mit AQP4-AK-positivem als auch AQP4-AK-negativem Status untersucht. Im Hinblick auf das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Subpopulationen der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten der Studien SAKuraStar und SAKuraSky relevant. Der pU legte mit seinem Dossier Analysen für diese Patientengruppe vor, die Grundlage der Nutzenbewertung ist.

Zu beachten ist, dass nur in der Studie SAKuraSky Jugendliche eingeschlossen waren und bei Betrachtung der bewertungsrelevanten Subpopulation die Datenlage für diese Altersgruppe aufgrund der sehr geringen Anzahl an Untersuchten (N = 3) sehr limitiert ist. Ebenso sind die Daten für die Altersklasse der ≥ 65 -Jährigen mit nur einer Person in der Studie SAKuraStar sehr limitiert. Für die Studie SAKuraSky liegen zum Anteil der ≥ 65 -Jährigen keine Informationen vor (siehe Kapitel 4.2.1 und 4.2.2 „Bewertungsrelevante AQP4-AK-positive Population“).

Die in den Studien eingesetzten Dosierungen stimmen mit der empfohlenen Satralizumab-Dosierung gemäß Fachinformation überein.

4.2 Design und Methodik der Studien

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotalen Studien SAKuraStar und SAKuraSky.

4.2.1 Studie SAKuraStar

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Studie SAKuraStar ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit anschließender Open-Label-Extensionsperiode (OLE) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD. Es wurden 95 Personen im Verhältnis 2:1 zu den Behandlungsgruppen randomisiert, wovon 64 Personen einen AQP4-AK-positiven Status aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion; Immunsuppressiva/Andere) und letztem Schub im Jahr vor Baseline (erster Schub; wiederkehrender Schub). Die Patientinnen und Patienten wurden bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes oder bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode, welches definiert war als Zeitpunkt des Erreichens einer Gesamtanzahl von 44 Protokoll-definierten Schüben oder 1,5 Jahre nach Randomisierung des/der letzten Studienteilnehmenden, mit der randomisierten Studienmedikation behandelt.

Nach Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, in der OLE mit Satralizumab behandelt zu werden, wobei die erste Dosis in der OLE bei Personen mit einem Protokoll-definierten Schub erst nach Erreichen eines stabilen Krankheitszustands (mindestens 31 Tage nach Beginn des Schubes) verabreicht werden sollte.

Der primäre Endpunkt der Studie SAKuraStar war definiert als „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ während der doppelblinden Studienphase. Als weitere Endpunkte wurden „Behinderungsprogression T25FW-basiert“, „Behinderungsprogression mRS-basiert“, „Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest“, „Sehschärfe basierend auf der LCSLC“ und „Suizidalität:C-SSRS“ sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen untersucht. Patientenberichtete Endpunkte wurden mittels der Instrumente EQ-5D-VAS, der FACIT-Fatigue und der VAS für Schmerz sowie dem SF-36 erhoben.

In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten im Kontroll-Arm bis zum Auftreten eines Schubes mit Ausnahme der Schmerztherapie nur mit Placebo behandelt. Da NMOSD in der Regel mit wiederholten und oft schweren Erkrankungsschüben einhergeht, wird in Leitlinien [5] empfohlen, Betroffene mit eindeutiger Diagnose ab dem ersten Schub mit einer Immuntherapie zur Prävention weiterer Schübe zu behandeln. Vor diesem Hintergrund wird der Vergleich gegenüber Placebo als nicht dem Versorgungskontext entsprechend bewertet.

Bewertungsrelevante AQP4-AK-positive Population

Die bewertungsrelevante Studienpopulation der Studie SAKuraStar bestand aus 64 erwachsenen, AQP4-AK-positiven NMOSD-Patientinnen und -Patienten, wovon 41 zu Satralizumab und 23 zu Placebo randomisiert wurden (ITT-Population). Die Studienteilnehmenden stammten aus den USA (Satralizumab 68 % bzw. Placebo 52 %), Asien (12 bzw. 22 %) und Europa/Andere (20 bzw. 26 %). Das mediane Alter betrug 47 Jahre im Satralizumab-Arm und 43 Jahre im Placebo-Arm. In der Altersklasse ≥ 65 Jahre wurde nur 1 Person im Satralizumab-Arm untersucht. Entsprechend der Verteilung in der Bevölkerung, wonach deutlich mehr Frauen als Männer von NMOSD betroffen sind (ca. 9:1) [5], wurden mehr Frauen (76 bzw. 96 %) als Männer (24 bzw. 4 %) eingeschlossen. Die beobachteten Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen können aus der geringen Studiengröße und der Betrachtung der bewertungsrelevanten Subpopulation resultieren.

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

Die vorangegangene Therapie zur Prävention eines Schubes bestand bei den meisten Patientinnen und Patienten aus Immunsuppressiva und anderen Therapien, wobei detaillierte Angaben zu den konkreten Therapien nicht vorliegen (gemäß Studienprotokoll waren Personen mit vorangegangener Behandlung mit einem IL-6-Inhibitor oder Alemtuzumab ausgeschlossen). 12 % der Personen im Satralizumab-Arm und 17 % im Placebo-Arm hatten zuvor eine B-Zell-Depletionstherapie erhalten.

Informationen zu vorangegangenen akuten Schubtherapien oder zur Behandlung der Symptomatik liegen für die bewertungsrelevante Subpopulation nicht vor.

Die Safety-Population umfasste für die bewertungsrelevante Subpopulation wie die ITT-Population 41 Personen im Satralizumab-Arm und 23 im Placebo-Arm.

Studienmedikation

Die Studienbehandlung umfasste 120 mg Satralizumab als Monotherapie bzw. Placebo in Form einer subkutanen Injektion in Woche 0, 2 und 4 und danach alle 4 Wochen. Die verabreichte Intervention entspricht damit der empfohlenen Anwendung gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation erfolgte bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes bzw. bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode. Das Auftreten bestimmter UE bzw. inakzeptabler Toxizitäten wurde als Kriterium für einen Therapieabbruch definiert.

Gemäß Studienbericht haben alle Studienteilnehmenden mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Informationen zur Exposition mit der Studienmedikation einschließlich Behandlungsdauer und Anzahl an verabreichten Dosen sowie Informationen zum Therapieabbruch liegen für die bewertungsrelevante Subpopulation nicht vor. Für die Gesamtstudienpopulation betrug die mediane Behandlungsdauer in der doppelblinden Studienperiode bei 92,3 Wochen (min; max: 0; 202) im Satralizumab-Arm und 54,6 Wochen (2; 216) im Placebo-Arm.

Informationen zur Notfallfallbehandlung eines Schubes (akute Schubtherapie) und zur Begleitmedikation sind für die bewertungsrelevante Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten nicht verfügbar.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als unklar bewertet. Die Limitationen beziehen sich hauptsächlich auf Mängel in der Studiendurchführung, die im Zusammenhang mit Verstößen gegen die Good Clinical Practice (GCP) stehen (siehe Tabelle 9).

Das CHMP der EMA kam in seiner Bewertung zu dem Schluss [7], dass die durch GCP-Inspektionen festgestellten Mängel bei der Studiendurchführung, welche die Integrität der Studiendaten in Frage stellen (u. a. Unklarheiten hinsichtlich der Durchsicht des Unterlagenpakets für das klinische Endpunkt-Komitee; Zugriffe auf das elektronische System, welches für das Management der Formulare zur Schubbewertung verwendet wurde), im Rahmen des Zulassungsprozesses durch schriftliche und mündliche Stellungnahmen des pU ausreichend adressiert wurden. Zudem bewertete das CHMP, dass es keinen Hinweis auf eine Entblindung des für die EDSS-Untersuchung zuständigen Prüfpersonals gab; selbst wenn die Dokumentation, mit der die Trennung zwischen untersuchendem und behandelndem Studienpersonal sichergestellt werden sollte, in einigen Fällen nicht optimal war. Zu beachten ist, dass diese Einschätzung nicht von allen Mitgliedern des CHMP getragen wurde, sondern 4 Mitglieder ein divergentes Votum bezüglich der Positive Opinion abgegeben haben. Zum einen sahen diese CHMP-Mitglieder die Reliabilität der Daten aufgrund der Mängel in der Studiendurchführung als gefährdet an. Zum anderen äußerten sie Zweifel an der Robustheit der Studiendaten, die mit einem möglichen Verlust der Kontrolle des alpha-Fehlers durch die Anpassung der Fallzahlplanung im Zusammenhang stehen [7]. (Wären die Änderungen in Protokollversion 6.0 nicht vorgenommen worden und die Studie mit 70 Personen durchgeführt und die doppelblinde Periode bei Auftreten von 19 Schüben beendet worden, hätte die primäre Analyse anhand der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten keinen statistisch signifikanten Effekt für Satralizumab in der Gesamtpopulation der Studie SAKuraStar zeigen können [23,24].)

Eine abschließende Beurteilung des Verzerrungspotentials ist auf Grundlage der verfügbaren Informationen nicht möglich. Für die Nutzenbewertung liegen zu diesen Limitationen in der Studiendurchführung keine Informationen des pU vor.

4.2.2 Studie SAKuraSky

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Studie SAKuraSky ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit anschließender OLE zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie im Vergleich zu Placebo plus einer immunsuppressiven Basistherapie bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit NMO/D. Es wurden 83 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu Satralizumab oder Placebo randomisiert, wovon 55 Personen einen AQP4-AK-positiven Status aufwiesen. In dem Zusammenhang ist unklar, warum bezogen auf die Gesamtpopulation 19 % mehr Personen als geplant in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Asien; Europa/Andere) und jährlicher Schubrate zu Baseline (1; > 1). Die Studienteilnehmenden wurden mit der randomisierten Studienmedikation entweder bis zum Auftreten eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde, und/oder eines Protokoll-definierten Schubes bzw. bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode, welches als Zeitpunkt des Erreichens einer Gesamtanzahl von 26 Protokoll-definierten Schüben definiert war, behandelt.

Nach Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes oder eines mit einer Notfalltherapie behandelten Schubes endete für die Studienteilnehmenden die doppelblinde Studienperiode. Die Patientinnen und Patienten hatten danach die Möglichkeit, in der OLE mit Satralizumab behandelt zu werden, wobei die erste Dosis in der OLE bei Personen mit einem Schub erst nach Erreichen eines stabilen Krankheitszustands (zwischen Tag 31 und 60 nach Beginn des Schubes) verabreicht werden sollte.

Der primäre Endpunkt der Studie SAKuraSky war definiert als „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ während der doppelblinden Studienperiode. Als weitere Endpunkte wurden „Behinderungprogression mRS-basiert“, „Sehschärfe basierend auf dem Snellen-Sehtest“, sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen untersucht. Patientenberichtete Endpunkte wurden mittels der Instrumente EQ-5D-VAS, der FACIT-Fatigue, und der VAS für Schmerz sowie dem SF-36 erhoben.

Bewertungsrelevante AQP4-AK-positive Population

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

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

Informationen über die zu Studienbeginn eingesetzten immunsuppressiven Basistherapien sind im nachfolgenden Kapitel zusammengefasst. Informationen zu vorangegangenen Therapien zur Prävention eines Schubes liegen nicht vor. Gemäß Studienprotokoll waren Personen mit einer vorherigen Behandlung mit IL-6-Inhibitoren (Tocilizumab) oder Alemtuzumab ausgeschlossen.

Ebenso sind keine Informationen zu vorangegangenen akuten Schubtherapien einschließlich der Behandlung der Symptomatik verfügbar.

Während für die Gesamtstudienpopulation die Safety-Population der ITT-Population entspricht (Satralizumab: N = 41; Placebo: N = 42), ist für die bewertungsrelevante Subpopulation im Satralizumab-Arm eine Person mehr in der Safety-Population (N = 28) als in der ITT-Population (N = 27) zugeordnet. Im Placebo-Arm wurden in der Safety-Population 28 Patientinnen berücksichtigt. Eine Erklärung für den Unterschied zwischen Safety- und ITT-Population im Satralizumab-Arm der bewertungsrelevanten Subpopulation legte der pU nicht vor.

Studienmedikation

Die Studienbehandlung in der Studie SAKuraSky umfasste jeweils in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie 120 mg Satralizumab bzw. Placebo als subkutane Injektion zu Woche 0, 2 und 4 und danach alle 4 Wochen. Die Verabreichung von Satralizumab in der Studie entspricht der empfohlenen Anwendung gemäß Fachinformation. Für den Studieneinschluss mussten die Personen seit mindestens 8 Wochen mit einer stabilen Basistherapie in Form einer Monotherapie mit Azathioprin, MMF oder oralen Kortikosteroiden behandelt worden sein, welche während der doppelblinden Studienperiode stabil gehalten werden sollte. Für Personen < 18 Jahre waren auch die Kombinationen Azathioprin plus orale Kortikosteroide oder MMF plus orale Kortikosteroide erlaubt. Die Verabreichung von Satralizumab als Kombinationstherapie in der Studie entspricht der empfohlenen Anwendung gemäß Fachinformation. Azathioprin als Monotherapie erhielten 41 % der Patientinnen im Satralizumab-Arm und 39 % im Placebo-Arm, orale Kortikosteroide 52 bzw. 46 % und MMF 4 bzw. 11 %. Bei jeweils einer Patientin der Behandlungsgruppen wurde die Kombination MMF plus orale Kortikosteroide eingesetzt.

Bezogen auf die eingesetzten immunsuppressiven Basistherapien im Kontroll-Arm, in dem die Immuntherapien als Monotherapie verabreicht wurde, ist die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext eingeschränkt: So können gemäß aktueller S2k-Leitlinie (2021) als Langzeittherapie zur Prävention von Schüben bei Erwachsenen die Wirkstoffe Rituximab, Eculizumab, Azathioprin oder MMF sowie nach Auftreten von weiteren Schüben oder hochaktiven NMOSD Tocilizumab eingesetzt werden, wobei Azathioprin, MMF, Rituximab und Tocilizumab für die vorliegende Indikation nicht zugelassen sind und Eculizumab bei AQP4-AK-positiver NMOSD mit schubförmigem Krankheitsverlauf zugelassen ist. Die Leitlinie gibt keine Empfehlung für eine Monotherapie mit oralen Kortikosteroiden als Langzeittherapie, welche in der Studie bei ca. der Hälfte der Patientinnen als immunsuppressive Basistherapie eingesetzt wurde.

Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation erfolgte bis zum Auftreten eines Schubes, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde, und/oder eines Protokoll-definierten Schubes bzw. bis zum Ende der doppelblinden Studienperiode. Das Auftreten bestimmter UE bzw. inakzeptabler Toxizitäten wurde als Kriterium für einen Therapieabbruch definiert.

Gemäß Studienbericht haben alle Studienteilnehmenden der Studie SAKuraSky mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Informationen zur Exposition mit der Studienmedikation einschließlich Behandlungsdauer und Anzahl an verabreichten Dosen sowie Informationen zum Therapieabbruch liegen für die bewertungsrelevante Subpopulation nicht vor. Für die Gesamtstudienpopulation betrug die mediane Behandlungsdauer in der doppelblinden Studienperiode 107,4 Wochen (min; max: 2; 224) im Satralizumab-Arm und 32,5 Wochen (0; 180) im Placebo-Arm.

Informationen zur Notfallfallbehandlung eines Schubes (akute Schubtherapie) und zur Begleitmedikation für die bewertungsrelevante Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen sind nicht verfügbar.

Verzerrungspotential

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene unklar bewertet. Die Limitationen beziehen sich hauptsächlich auf Mängel in der Studiendurchführung, die im Zusammenhang mit Verstößen gegen die GCP stehen (siehe Tabelle 9 und Diskussion des Verzerrungspotentials der Studie SAKuraStar, Kapitel 4.2.1).

4.3 Mortalität

Es traten während der doppelblinden Studienperioden der Studien SAKuraStar und SAKuraSky keine Todesfälle auf.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Basierend auf den vorliegenden Daten lassen sich keine Aussagen zu den Effekten von Satralizumab auf die Mortalität bei NMOSD ableiten.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU Daten zum Auftreten von Krankheitsschüben, zur Behinderungsprogression basierend auf der EDSS und dem FSS, zur Sehschärfe (Snellen-Sehtest) und der Gehfähigkeit (T25FW) sowie zu den patientenberichteten Endpunkten mit folgenden Instrumenten EQ-5D-VAS, FACIT-Fatigue und VAS für Schmerz vor.

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitsschübe“ in der Operationalisierung „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Krankheitsschubes“, zur Behinderungsprogression in der Operationalisierung „Zeit bis zur EDSS-Progression“ und zur „Sehschärfe“ berücksichtigt. Weitere vorgelegte Operationalisierungen zu den Endpunkten „Krankheitsschübe“ und „Behinderungsprogression EDSS-basiert“ wurden nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt (zur Begründung siehe Kapitel 2.3.2).

Bezüglich der patientenberichteten Endpunkte mittels EQ-5D-VAS, FACIT-Fatigue und VAS für Schmerz und dem Endpunkt „Behinderungsprogression T25FW-basiert“ wird als kritisch erachtet, dass aufgrund der per Studienprotokoll definierten Erhebungszeitpunkte nur von Patientinnen und Patienten Daten generiert wurden, die noch keinen Krankheitsschub aufwiesen. Durch diese Einschränkung sind aus den Daten keine Aussagen für die gesamte ITT-Population ableitbar. Die Erhebung erfolgte jeweils alle 24 Wochen. Sobald eine Person einen Protokoll-definierten Krankheitsschub (und/oder in der Studie SAKuraSky einen Schub, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde,) aufwies, endete für diese Person die doppelblinde Studienperiode und es wurden keine weiteren Erhebungen dieser Endpunkte (auch nicht zum Zeitpunkt des Schubes) durchgeführt. Infolgedessen sank der Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf die ITT-Population bereits zum ersten Erhebungszeitpunkt nach Baseline (Woche 24) aufgrund des Auftretens früher Schübe in einem der beiden Studienarme stark ab (auf < 70 %), wodurch die fehlenden Werte als nicht zufällig aufgetreten zu betrachten sind. Die Ergebnisse dieser Endpunkte werden als nicht valide für die ITT-Population bewertet und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

In den Studienunterlagen wurden zusätzlich „Behinderungsprogression mRS-basiert“, „Sehschärfe basierend auf der LCSLC“ und „Suizidalität:C-SSRS“ als relevante Endpunkte identifiziert. Es liegen keine Auswertungen für die bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten vor. Allerdings wurden die Erhebungen analog der Endpunkte „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS), „Fatigue“ (FACIT-Fatigue), „Schmerz“ (VAS für Schmerz) und „Behinderungsprogression T25FW-basiert“ durchgeführt, sodass sich auch diese Daten auf eine Beobachtungszeit beziehen, in der die Patientinnen und Patienten noch keine Krankheitsschübe erlitten haben. Personen, die einen entsprechenden Schub aufwiesen, wurden für die Auswertungen des kontrollierten Vergleichs nicht mehr erfasst. Dementsprechend werden sich aus den Daten keine validen Aussagen für die ITT-Populationen der Studien ableiten lassen.

Protokoll-definierte Krankheitsschübe

In beiden Studien zeigte sich für die bewertungsrelevante Subpopulation ein statistisch signifikanter Vorteil von Satralizumab im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes mit einem Hazard Ratio von 0,26 (95%-KI: [0,11; 0,63]; $p = 0,0014$) in der Studie SAKuraStar und einem Hazard Ratio von 0,21 (95%-KI: [0,06; 0,75]; $p = 0,0086$) in der Studie SAKuraSky. Dabei ist in den Satralizumab-Armen die mediane Zeit bis zum Schub aufgrund der geringen Ereignisanzahl nicht schätzbar. Die Ergebnisse sind in der Studie SAKuraStar mit einem unklaren Verzerrungspotential und in der Studie SAKuraSky mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden (siehe Tabelle 10), wobei in der Studie SAKuraSky zusätzlich das potentielle Risiko für informative Zensierung durch Zensierung bei Auftreten eines mit einer Notfalltherapie behandelten Schubes, der nicht als Protokoll-definierter Schub klassifiziert wurde, oder bei einem Wechsel oder einer Dosiserhöhung der Basistherapie zu beachten ist.

EDSS-Progression

Hinsichtlich der Zeit bis zur EDSS-Progression zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Satralizumab als Monotherapie im Vergleich zu Placebo mit einem Hazard Ratio von 0,34 (95%-KI: [0,14; 0,82]; $p = 0,0124$) in der Studie SAKuraStar.

Die Behandlung mit Satralizumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie führte in der Studie SAKuraSky zu keinem statistisch signifikanten Unterschied (Hazard Ratio: 0,36 (95%-KI: [0,12; 1,06]; $p = 0,0529$)) im Vergleich zu Placebo plus immunsuppressiver Basistherapie.

Die Ergebnisse sind jeweils mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden. Neben den Limitationen, die sich aus der Durchführung der Studie und der Betrachtung der AQP4-AK-Subpopulation ergeben, bestehen weitere wesentliche Unsicherheiten. Die Kriterien für die EDSS-Progression waren nicht präspezifiziert. Die verwendeten Kriterien weichen dabei leicht von der EMA-Empfehlung für EDSS-Auswertungen bei MS ab. Eine Begründung dafür hat der pU nicht vorgelegt. Entsprechende Sensitivitätsanalysen wären wünschenswert, um die Robustheit der Ergebnisse zu bestätigen. In der Studie SAKuraSky ist das potentielle Risiko für informative Zensierung durch Zensierung bei Erhalt einer Notfalltherapie oder bei einem Wechsel oder einer Dosiserhöhung der Basistherapie zu beachten.

Generell ist bei der Interpretation des Endpunkts zu beachten, dass aufgrund des Fehlens einer Bestätigung der EDSS-Progression durch eine wiederholte Erhebung zu einem späteren Zeitpunkt unklar ist, inwieweit die erhobenen EDSS-Progressionen eine persistierende Behinderung widerspiegeln.

Sehschärfe

Es gingen Daten bis einschließlich eines Schubbeginns in die Auswertung der Sehschärfe ein. Für beide Studien konnten aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten ab Studienwoche 48 nur deskriptive Daten zu Baseline und Woche 24 berücksichtigt werden (siehe Tabellen 20 und 21), aus denen sich keine Aussagen zu den Effekten von Satralizumab auf die Sehschärfe ableiten lassen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Es zeigte sich sowohl im Auftreten von Krankheitsschüben als auch hinsichtlich der EDSS-Progression unter der Satralizumab-Monotherapie ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo. Der beobachtete Effekt hinsichtlich des Auftretens von Krankheitsschüben ist mit einem unklaren Verzerrungspotential verbunden, während das Risiko für Verzerrung für das Ergebnis zur EDSS-Progression als hoch bewertet wird. Bei hohem Verzerrungspotential wurde für den Vergleich von Satralizumab vs. Placebo jeweils in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie, bestehend aus Azathioprin, MMF oder oralen Kortikosteroiden, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Satralizumab für die Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes gezeigt, während der Unterschied in der EDSS-Progression die statistische Signifikanz nicht erreichte.

Daten zu patientenberichteten Endpunkten der Morbidität konnten nicht berücksichtigt werden. Die Validität der Daten ist aufgrund der protokoll-definierten Erhebungszeitpunkte, der damit verbundenen Einschränkung auf Studienteilnehmende ohne Schub und dem entsprechend geringen Anteil an Personen in der Auswertung bezogen auf die ITT-Population nicht gegeben.

4.5 Lebensqualität

In den Studien SAKuraStar und SAKuraSky wurde die Lebensqualität anhand des SF-36 erfasst. Die Erhebung fand analog der patientenberichteten Endpunkte der Morbidität statt: Der SF-36 wurde alle 24 Wochen erhoben, bis die Studienteilnehmenden einen Protokoll-definierten Krankheitsschub (und/oder in Studie SAKuraSky einen Schub, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde) aufwiesen. Die Lebensqualität nach Auftreten eines Schubes wurde in den vorliegenden Auswertungen nicht erfasst. Dementsprechend lag der Anteil der Personen in der Auswertung bezogen auf die ITT-Population bereits zum ersten Erhebungszeitpunkt nach Baseline (Woche 24) in einem der beiden Studienarme < 70 %. Die Ergebnisse des SF-36 werden als nicht valide für die ITT-Population bewertet und nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Der Effekt von Satralizumab auf die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit NMOSD kann nicht beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

In den Studien SAKuraStar und SAKuraSky wurden UE ab dem Tag der Verabreichung der ersten Dosis bis zum Tag des Datenschnitts, dem Tag vor dem Beginn der Behandlung in der OLE, dem Ende der Studie oder, bei Personen mit fehlender Nachbeobachtung, dem Tag des letzten Kontakts (je nachdem, was zuerst eintrat) in den UE-Analysen der doppelblinden Studienperiode erfasst. Bezogen auf die bewertungsrelevante Subpopulation betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie SAKuraStar 96,7 Wochen im Satralizumab-Arm und 60,1 Wochen im Placebo-Arm. In der

Studie SAKuraSky lag die mediane Beobachtungsdauer bei 139,4 Wochen im Satralizumab-Arm und bei 40,2 Wochen im Placebo-Arm. Aufgrund der sich stark unterscheidenden Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen würde ein Vergleich der Ereignisraten zu verzerrenden Ergebnissen führen. Der pU hat daher (ab einem Auftreten von 10 Ereignissen pro Vergleich) Ereigniszeitanalysen anhand eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren in den UE-Analysen werden die Effektschätzer nicht in der Nutzenbewertung herangezogen. Wie bei den Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten ist ein stratifiziertes Analyse-Modell zu bevorzugen. Die Ergebnisse der unstratifizierten Analysen sind im Anhang abgebildet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass unklar ist, ob bei UE, die bei einer Person mit verschiedenen Schweregraden aufgetreten sind, nur der Schweregrad bei erstmaligem Auftreten in den Analysen berücksichtigt wurde (siehe Endpunktoptimalisierung, Kapitel 2.3.4).

Studie SAKuraStar

Bezogen auf den oben genannten Beobachtungszeitraum wurden schwere UE bei 27 % der Patientinnen und Patienten im Satralizumab-Arm und bei 9 % im Placebo-Arm berichtet. SUE traten bei 17 % der Personen im Satralizumab-Arm und bei 13 % im Placebo-Arm auf. Nur bei einer Person im Placebo-Arm (4 %) führte ein UE zum Abbruch der Studienmedikation, wobei der Abbruch der Studienmedikation nach einem Protokoll-definierten Schub als konkurrierendes Ereignis für diesen Endpunkt betrachtet werden muss.

UE jeglichen Schweregrads wurden häufig in den folgenden Systemorganklassen (Preferred Term(s)) beobachtet: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Preferred Terms: „Infektion der oberen Atemwege“, „Harnwegsinfektion“, „Nasopharyngitis“); „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankheiten“ („Arthralgie“, „Rückenschmerzen“, „Schmerzen der Extremitäten“); „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ („Nausea“); „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“; „Erkrankungen des Nervensystems“ („Kopfschmerzen“); „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“; „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Fatigue); „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“.

Die mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm aufgetretenen schweren UE beziehen sich auf die Systemorganklassen „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (7 bzw. 4 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (10 bzw. 4 %) und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (7 bzw. 0 %).

Die häufigsten SUE traten in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (10 bzw. 4 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (0 bzw. 9 %) auf.

Studie SAKuraSky

In der Studie SAKuraSky traten in dem oben genannten Beobachtungszeitraum bei 18 % der Patientinnen im Satralizumab-Arm und bei 14 % im Placebo-Arm schwere UE auf. Bei 32 bzw. 25 % der Untersuchten im Satralizumab-Arm und Placebo-Arm wurden SUE während der doppelblinden Studienperiode berichtet. UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden bei 11 % der Personen im Satralizumab-Arm und bei 14 % im Placebo-Arm dokumentiert. Der Abbruch der Studienmedikation nach einem Protokoll-definierten Schub oder nach einem Schub, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde, ist als konkurrierendes Ereignis für diesen Endpunkt zu betrachten.

UE jeglichen Schweregrads wurden in der Studie SAKuraSky häufig in den folgenden Systemorganklassen (Preferred Term(s)) dokumentiert: „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ („Infektion der oberen Atemwege“, „Harnwegsinfektion“, „Blasenentzündung“, „Pharyngitis“); „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ („Obstipation“, „Gastritis“); „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ („Anämie“, „Leukopenie“, „Lymphopenie“); „Untersuchungen“; „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ („Arthralgie“, „Rückenschmerzen“); „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“; „Erkrankungen des Nervensystems“ („Kopfschmerzen“).

Schwere UE traten hauptsächlich in den drei Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (0 bzw. 7 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (0 bzw. 7 %) sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (7 bzw. 0 %) auf.

Auch die häufigsten SUE der Studie SAKuraSky betreffen die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (4 bzw. 11 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (7 bzw. 11 %) sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (7 bzw. 0 %).

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Basierend auf den berücksichtigten Daten lassen sich keine Aussagen über die Effekte von Satralizumab auf die Sicherheit bei NMOSD ableiten.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Satralizumab soll nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen hat.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Satralizumab (Enspryng®) ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung von NMOSD bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die AQP4-AK-positiv sind.

Die Nutzenbewertung von Satralizumab basiert auf den zulassungsbegründenden Studien SAKuraStar und SAKuraSky. Die Studie SAKuraStar untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab als Monotherapie im randomisiert kontrollierten Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Erwachsenen mit NMOSD. Die Studie SAKuraSky untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Satralizumab in Kombination mit einer immunsuppressiven Basistherapie, bestehend aus Azathioprin, MMF oder oralen Kortikosteroiden, im Vergleich zu Placebo plus einer immunsuppressiven Basistherapie bei der Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit NMOSD. Beide Studien schlossen AQP4-AK-positive und -negative Personen ein. Für die Nutzenbewertung sind nur die Ergebnisse für die AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten relevant.

Die Ergebnisse für die bewertungsrelevanten Subpopulationen der beiden Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Satralizumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte. Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Satralizumab	Placebo	
Mortalität			
Todesfälle			
<i>Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population¹⁾</i>	N = 41 ²⁾	N = 23 ²⁾	-
Ereignis, n	0	0	
<i>Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population³⁾</i>	N = 27 ²⁾	N = 28 ²⁾	-
Ereignis, n	0	0	
Morbidität			
Zeit bis zum Protokoll-definierten Schub			
<i>Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population¹⁾</i>	N = 41 ²⁾	N = 23 ²⁾	↑
Ereignis, n (%)	9 (22,0)	13 (56,5)	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,26 [0,11; 0,63]; 0,0014		
<i>Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population³⁾</i>	N = 27 ²⁾	N = 28 ²⁾	↑
Ereignis, n (%)	3 (11,1)	12 (42,9)	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,21 [0,06; 0,75]; 0,0086		

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Satralizumab	Placebo	
Zeit bis zur EDSS-Progression			
<i>Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population¹⁾</i>	N = 41 ²⁾	N = 23 ²⁾	↑
Ereignis, n (%)	11 (26,8)	11 (47,8)	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,34 [0,14; 0,82]; 0,0124		
<i>Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population³⁾</i>	N = 27 ²⁾	N = 28 ²⁾⁶⁾	↔
Ereignis, n (%)	5 (18,5)	11 (40,7)	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,36 [0,12; 1,06]; 0,0529		
Snellen-Sehtest⁷⁾			
<i>Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population³⁾</i>	N = 41 ²⁾	N = 23 ²⁾	-
Baseline (rechtes Auge) MW (SD)	0,58 (0,80)	0,69 (1,03)	
Woche 24 (rechtes Auge) MW (SD)	0,65 (0,96)	0,61 (0,91)	
Baseline (linkes Auge) MW (SD)	0,68 (0,91)	0,55 (0,93)	
Woche 24 (linkes Auge) MW (SD)	0,68 (0,91)	0,66 (1,14)	-
<i>Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population³⁾</i>	N = 27 ²⁾	N = 28 ²⁾	-
Baseline (rechtes Auge) MW (SD)	0,32 (0,54)	0,58 (0,99)	
Woche 24 (rechtes Auge) MW (SD)	0,40 (0,65)	0,61 (0,98)	
Baseline (linkes Auge) MW (SD)	0,78 (1,17)	0,40 (0,79)	
Woche 24 (linkes Auge) MW (SD)	0,85 (1,24)	0,41 (0,85)	-
Sicherheit			
<i>Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population⁸⁾</i>	N = 41 ⁹⁾	N = 23 ⁹⁾	-
Schwere UE, n (%)	11 (26,8)	2 (8,7)	
SUE, n (%)	7 (17,1)	3 (13,0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) ¹⁰⁾	0	1 (4,3)	-
UE von besonderem Interesse, n (%)			
Erhöhte ALT oder AST (> 3x ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin (> 2x oberer ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus	0	0	-
Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation	0	0	-
Infektionen, die eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten	6 (14,6)	0	-

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Satralizumab	Placebo	
Infektionen mit opportunistischen Erregern, welche eine orale Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten	2 (4,9)	4 (17,4)	-
Injektionsbedingte Reaktion	4 (9,8)	3 (13,0)	-
<i>Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population⁸⁾</i>	N = 28 ⁹⁾	N = 28 ⁹⁾	
Schwere UE, n (%)	5 (17,9)	4 (14,3)	-
SUE, n (%)	9 (32,1)	7 (25,0)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%) ¹⁰⁾	3 (10,7)	4 (14,3)	-
UE von besonderem Interesse, n (%)			-
Erhöhte ALT oder AST (> 3x ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin (> 2x oberer ULN) oder klinischem Nachweis eines Ikterus	0	0	-
Verdacht der Übertragung eines Infektionserregers über die Studienmedikation	0	0	-
Infektionen, die eine intravenöse Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten	2 (7,1)	3 (10,7)	-
Infektionen mit opportunistischen Erregern, welche eine orale Behandlung mit Antibiotika, Virostatika oder Antimykotika erforderten	1 (3,6)	5 (17,9)	-
Injektionsbedingte Reaktion	2 (7,1)	1 (3,6)	-

¹⁾ Datenschnitt 12.10.2018.

²⁾ ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Datenschnitt 06.06.2018.

⁴⁾ Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit vorangegangener Therapie zur Prävention eines Schubes (B-Zell-Depletion vs. Immunsuppressiva/Andere) und letzter Schub im Jahr vor Baseline (erster Schub vs. wiederkehrender Schub) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.

⁵⁾ Stratifizierte Analyse im Cox-Proportional-Hazard-Modell mit jährliche Schubrate (1, > 1) und Region (Asien, Europa/Andere) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Log-Rank-Test.

⁶⁾ Es wurden nur 27 der 28 Patientinnen und Patienten in der Analyse berücksichtigt.

⁷⁾ Geringere Werte bedeuten eine bessere Sehschärfe.

⁸⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

⁹⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

¹⁰⁾ Der Abbruch der Studienmedikation nach einem Protokoll-definierten Schub (in Studie SAKuraSky auch nach einem Schub, der mit einer Notfalltherapie behandelt wurde), stellt ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit eingeschränkt ist.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; AST: Aspartat-Aminotransferase; EDSS: Expanded Disability Status Scale; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

Referenzen

1. **Balcer LJ, Baier ML, Pelak VS, Fox RJ, Shuwairi S, Galetta SL, et al.** New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6(3):163-171.
2. **Banks JL, Marotta CA.** Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 2007;38(3):1091-1096.
3. **Cella D.** The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2):13-19.
4. **Columbia Lighthouse Project.** The Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) [online]. Columbia (USA): New York State Psychiatric Institute 2019. [Zugriff: 02.12.2020]. URL: <https://cssrs.columbia.edu/the-columbia-scale-c-ssrs/evidence/>.
5. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer: 030/050LG. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050LGI_S2e_Diagnose-Therapie-Multiplen-Sklerose-Neuromyelitis-Optica-Spektrum-MOG-IgG-assoziierte_Erkrankungen_2021-05_1.pdf.
6. **Elbers R, Rietberg M, Van Wegen E, Verhoef J, Kramer S, Terwee C, et al.** Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res* 2012;21(6):925-944.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Enspryng (Satralizumab): European public assessment report EMEA/H/C/004788/0000 [online]. 22.04.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis, EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2015. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-multiple-sclerosis_en-0.pdf.
9. **Fisher J, Jak A, Kniker J, Rudick RA, Cutter G.** Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): administration and scoring manual, revised [online]. National Multiple Sclerosis Society; 2001. [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.nationalmssociety.org/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/10-2-3-31-msfc_manual_and_forms.pdf.
10. **Ginsburg AP, Hendee WR.** Quantification of visual capability. In: Hendee WR, Wells PNT (Eds). *The perception of visual information*. New York: Springer; 1997. S. 57-86.
11. **Kurtzke JF.** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-1452.
12. **Lovie-Kitchin JE.** Validity and reliability of visual acuity measurements. *Ophthalmic Physiol Opt* 1988;8(4):363-370.

13. **Machado M, Cindy Kang N, Tai F, Sambhi R, Berk M, Carvalho A, et al.** Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol* 2020;60(9):1053-1069.
14. **Madan A, Frueh BC, Allen JG, Ellis TE, Rufino KA, Oldham JM, et al.** Psychometric reevaluation of the Columbia-Suicide Severity Rating Scale: Findings from a prospective, inpatient cohort of severely mentally ill adults. *J Clin Psychiatry* 2016;77(7):e867-873.
15. **McGraw P, Winn B, Whitaker D.** Reliability of the Snellen chart. *BMJ* 1995;310(6993):1481-1482.
16. **Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, 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* 2014;14:58.
17. **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. *Mult Scler* 2017;23(5):704-710.
18. **Patel N, Rao VA, Heilman-Espinoza ER, Lai R, Quesada RA, Flint AC.** Simple and reliable determination of the modified rankin scale score in neurosurgical and neurological patients: the mRS-9Q. *Neurosurgery* 2012;71(5):971-975; discussion 975.
19. **Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al.** The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011;168(12):1266-1277.
20. **Roche.** 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) BN40898: primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
21. **Roche.** 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) BN40900: primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
22. **Roche Pharma.** Enspryng 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. Berlin (GER): 2021. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Enspryng (Satralizumab): 761149Orig1s000: statistical review(s) [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2020. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761149Orig1s000StatR.pdf.
24. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Enspryng (Satralizumab): 761149Orig1s000: summary review [online]. 14.08.2020. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 27.07.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761149Orig1s000SumR.pdf.
25. **Youngstrom EA, Hameed A, Mitchell MA, Van Meter AR, Freeman AJ, Algorta GP, et al.** Direct comparison of the psychometric properties of multiple interview and patient-rated assessments of suicidal ideation and behavior in an adult psychiatric inpatient sample. *J Clin Psychiatry* 2015;76(12):1676-1682.

Anhang

Anteil der Personen in der Auswertung zum T25FW und Rücklaufquoten für die patientenberichteten Endpunkte

Tabelle 33: Anteil der Personen in der Auswertung für den T25FW (Studie SAKuraStar) und die patientenberichteten Endpunkte (Studien SAKuraStar und SAKuraSky) in den bewertungsrelevanten Subpopulationen

Zeitpunkt	Satralizumab		Placebo	
	Personen in der Auswertung, n	%-Anteil Personen in der Auswertung ¹⁾	Personen in der Auswertung, n	%-Anteil Personen in der Auswertung ¹⁾
T25FW				
Studie SAKuraStar	N = 41²⁾		N = 23²⁾	
Baseline	41	100	22	95,7
Woche 24 ³⁾	36	87,8	14	60,9
FACIT-Fatigue				
Studie SAKuraStar	N = 41²⁾		N = 23²⁾	
Baseline	40	97,6	23	100
Woche 24 ³⁾	37	90,2	14	60,9
Studie SAKuraSky	N = 27²⁾		N = 28²⁾	
Baseline	27	100	28	100
Woche 24 ³⁾	19	70,4	19	67,9
VAS für Schmerz				
Studie SAKuraStar	N = 41²⁾		N = 23²⁾	
Baseline	40	97,6	23	100
Woche 24 ³⁾	36	87,8	14	60,9
Studie SAKuraSky	N = 27²⁾		N = 28²⁾	
Baseline	27	100	28	100
Woche 24 ³⁾	19	70,4	19	67,9
EQ-5D-VAS				
Studie SAKuraStar	N = 41²⁾		N = 23²⁾	
Baseline	40	97,6	22	95,7
Woche 24 ³⁾	37	90,2	14	60,9
Studie SAKuraSky	N = 27²⁾		N = 28²⁾	
Baseline	26	96,3	28	100
Woche 24 ³⁾	19	70,4	19	67,9

Zeitpunkt	Satralizumab		Placebo	
	Personen in der Auswertung, n	%-Anteil Personen in der Auswertung ¹⁾	Personen in der Auswertung, n	%-Anteil Personen in der Auswertung ¹⁾
SF-36				
Studie SAKuraStar	N = 41²⁾		N = 23²⁾	
Baseline	41	100	23	100
Woche 24 ³⁾	37	90,2	14	60,9
Studie SAKuraSky	N = 27²⁾		N = 28²⁾	
Baseline	27	100	28	100
Woche 24 ³⁾	19	70,4	18 ⁴⁾	64,3 ⁴⁾

¹⁾ Rücklaufquote bezogen auf die ITT-Population.

²⁾ ITT-Population der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Die Rücklaufquoten lagen zu allen weiteren Erhebungszeitpunkten in mindestens einem der beiden Studienarmen unter 70 %.

⁴⁾ In einigen Domänen lag der Fragebogen von 19 Personen (67,9 %) vor.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; ITT: Intention-to-Treat; SF-36: Short-Form 36; VAS: Visuelle Analogskala.

Ergebnisse der unstratifizierten UE-Analysen

Im Folgenden sind die Effektschätzungen für UE (ab einem Auftreten von ≥ 10 Ereignissen über beide Behandlungsgruppen hinweg) basierend auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell abgebildet. Die Robustheit der Schätzung ist aufgrund des Fehlens von Analysen, in denen die Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden, unklar.

Studie SAKuraStar

Tabelle 34: Zusammenfassung zu den UE in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Pop. ¹⁾ Unerwünschte Ereignisse, Personen mit ≥ 1 Ereignis	Satralizumab N = 41 ²⁾ n (%)	Placebo N = 23 ²⁾ n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾
UE jeglichen Schweregrads	36 (87,8)	16 (69,6)	-
Schwere UE	11 (26,8)	2 (8,7)	1,87 [0,41 8,54]; 0,4119
SUE	7 (17,1)	3 (13,0)	0,72 [0,18; 2,83]; 0,6368
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	1 (4,3)	nicht berechnet

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Hazard Ratio basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell; p-Wert: Log-Rank-Test.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 35: UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Pop. ¹⁾ UE jeglichen Schweregrads Inzidenz $\geq 10\%$ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Satralizumab N = 41 ²⁾ n (%)	Placebo N = 23 ²⁾ n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Blutes u. Lymphsystems	13 (31,7)	3 (13,0)	1,93 [0,54; 6,85]; 0,3002
Augenerkrankungen	9 (22,0)	1 (4,3)	3,24 [0,41; 25,72]; 0,2387
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (39,0)	11 (47,8)	0,59 [0,27; 1,28]; 0,1787
Nausea	6 (14,6)	2 (8,7)	nicht berechnet
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (31,7)	3 (13,0)	2,05 [0,58; 7,23]; 0,2530
Fatigue	6 (14,6)	1 (4,3)	nicht berechnet
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (53,7)	10 (43,5)	0,54 [0,25; 1,18]; 0,1167
Nasopharyngitis	5 (12,2)	1 (4,3)	nicht berechnet
Infektion der oberen Atemwege	6 (14,6)	5 (21,7)	0,35 [0,10; 1,17]; 0,0758
Harnwegsinfektion	8 (19,5)	5 (21,7)	0,38 [0,12; 1,26]; 0,1001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (31,7)	7 (30,4)	0,68 [0,26; 1,78]; 0,4292
Untersuchungen	12 (29,3)	6 (26,1)	0,88 [0,33; 2,36]; 0,7965
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (12,2)	3 (13,0)	nicht berechnet
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (51,2)	4 (17,4)	2,52 [0,86; 7,36]; 0,0801
Arthralgie	6 (14,6)	0	nicht berechnet
Rückenschmerzen	3 (7,3)	3 (13,0)	nicht berechnet
Schmerzen in den Extremitäten	6 (14,6)	2 (8,7)	nicht berechnet
Erkrankungen des Nervensystems	9 (22,0)	7 (30,4)	0,35 [0,12; 1,03]; 0,0469
Kopfschmerzen	4 (9,8)	3 (13,0)	nicht berechnet
Psychiatrische Erkrankungen	8 (19,5)	2 (8,7)	1,59 [0,33; 7,54]; 0,5568
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (14,6)	3 (13,0)	nicht berechnet
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (26,8)	3 (13,0)	1,50 [0,41; 5,48]; 0,5341
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (34,1)	2 (8,7)	3,18 [0,72; 14,09]; 0,1070
Ausschlag	6 (14,6)	0	nicht berechnet

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Hazard Ratio basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell; p-Wert: Log-Rank-Test.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Studie SAKuraSky

Tabelle 36: Zusammenfassung zu den UE in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky AQP4-AK-positive Pop.¹⁾ Unerwünschte Ereignisse, Personen mit ≥ 1 Ereignis	Satralizumab N = 28²⁾ n (%)	Placebo N = 28²⁾ n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert³⁾
UE jeglichen Schweregrads	25 (89,3)	27 (96,4)	-
Schwere UE	5 (17,9)	4 (14,3)	nicht berechnet
SUE	9 (32,1)	7 (25,0)	1,08 [0,40; 2,92]; 0,8790
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	3 (10,7)	4 (14,3)	nicht berechnet

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Hazard Ratio basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell; p-Wert: Log-Rank-Test.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 37: UE jeglichen Schweregrads mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Pop.¹⁾ UE jeglichen Schweregrads Inzidenz ≥ 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Satralizumab N = 28²⁾ n (%)	Placebo N = 28²⁾ n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert³⁾
Erkrankungen des Blutes u. Lymphsystems	12 (42,9)	7 (25,0)	1,52 [0,59; 3,93]; 0,3835
Anämie	3 (10,7)	3 (10,7)	nicht berechnet
Leukopenie	3 (10,7)	4 (14,3)	nicht berechnet
Lymphopenie	2 (7,1)	3 (10,7)	nicht berechnet
Augenerkrankungen	5 (17,9)	2 (7,1)	nicht berechnet
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (42,9)	12 (42,9)	0,95 [0,42; 2,14]; 0,8956
Obstipation	2 (7,1)	6 (21,4)	nicht berechnet
Gastritis	4 (14,3)	0	nicht berechnet
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (7,1)	8 (28,6)	0,19 [0,04; 0,89]; 0,0188
Pyrexie	0	5 (17,9)	nicht berechnet
Erkrankungen der Leber u. der Gallenblase	1 (3,6)	3 (10,7)	nicht berechnet
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (67,9)	18 (64,3)	1,27 [0,66; 2,42]; 0,4766
Blasenentzündung	2 (7,1)	3 (10,7)	nicht berechnet
Influenza	0	3 (10,7)	nicht berechnet
Mundherpes	0	3 (10,7)	nicht berechnet
Nasopharyngitis	8 (28,6)	5 (17,9)	1,13 [0,36; 3,62]; 0,8313
Pharyngitis	3 (10,7)	2 (7,1)	nicht berechnet
Infektion der oberen Atemwege	5 (17,9)	3 (10,7)	nicht berechnet
Harnwegsinfektion	4 (14,3)	5 (17,9)	nicht berechnet

Studie SAkuraSky, AQP4-AK-positive Pop.¹⁾ UE jeglichen Schweregrads Inzidenz \geq 10 % MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Satralizumab N = 28²⁾ n (%)	Placebo N = 28²⁾ n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert³⁾
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (25,0)	5 (17,9)	0,76 [0,22; 2,64]; 0,6702
Untersuchungen	9 (32,1)	10 (35,7)	0,60 [0,23; 1,56]; 0,2944
Serumferritin erniedrigt	0	3 (10,7)	nicht berechnet
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (21,4)	7 (25,0)	0,73 [0,24; 2,25]; 0,5823
Hypercholesterinämie	3 (10,7)	5 (17,9)	nicht berechnet
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (35,7)	6 (21,4)	1,23 [0,44; 3,48]; 0,6946
Arthralgie	3 (10,7)	0	nicht berechnet
Rückenschmerzen	3 (10,7)	4 (14,3)	nicht berechnet
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (10,7)	2 (7,1)	nicht berechnet
Erkrankungen des Nervensystems	9 (32,1)	7 (25,0)	1,27 [0,47; 3,43]; 0,6415
Kopfschmerzen	8 (28,6)	3 (10,7)	2,57 [0,68, 9,75], 0,1505
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	6 (21,4)	2 (7,1)	nicht berechnet
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (21,4)	4 (14,3)	1,28 [0,36, 4,58]; 0,7080
Oropharyngeale Schmerzen	3 (10,7)	1 (3,6)	nicht berechnet
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (35,7)	6 (21,4)	1,37 [0,49, 3,82]; 0,5421
Gefäßerkrankungen	3 (10,7)	1 (3,6)	nicht berechnet

¹⁾ Datenschnitt: 07.06.2019.

²⁾ Safety-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

³⁾ Hazard Ratio basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell; p-Wert: Log-Rank-Test.

Abkürzungen: AQP4-AK: Aquaporin-4-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.