

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung 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**

Nutzenbewertung vom 15. Oktober 2021

Datum des Amendments: 6. Dezember 2021

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Zensierungsgründe für die Ereigniszeitanalysen zum Protokoll-definierten Krankheitsschub und zur EDSS-Progression.....	6
4.2 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Protokoll-definierter Krankheitsschub .....	6
4.2.1 Klinische Schübe und behandelte klinische Schübe .....	6
4.2.2 Protokoll-definierte Krankheitsschübe unter Wertung der notfallbehandelten Schübe und der Intensivierungen der Basistherapie als Ereignisse .....	8
4.2.3 Methodische Einschätzung .....	9
4.3 Notfalltherapien.....	10
4.4 Protokoll-definierter Krankheitsschub: Ergebnisse zur jährlicher Schubrate und Anteil der Personen ohne Schub .....	11
4.4.1 Jährliche Schubrate .....	11
4.4.2 Anteil der Personen ohne Schub .....	11
Referenzen .....	13

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sensitivitätsanalysen: Zeit bis zum Auftreten eines klinischen Schubes bzw. eines behandelten klinischen Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar.....	7
Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen: Zeit bis zum Auftreten eines klinischen Schubes bzw. eines behandelten klinischen Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky .....	8
Tabelle 3: Notfalltherapien in den Studien SAKuraStar und SAKuraSky .....	10
Tabelle 4: Jährliche Schubrate während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar .....	11
Tabelle 5: Jährliche Schubrate während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky .....	11
Tabelle 6: Personen ohne Schub während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar .....	12
Tabelle 7: Personen ohne Schub während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky .....	12

## **Abkürzungsverzeichnis**

AQP4-AK	Aquaporin-4-Antikörper
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MMF	Mycophenolat-Mofetil
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), die Aquaporin-4-Antikörper (AQP4-AK)-positiv sind, eingeschlossen. Satralizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit oralen Kortikosteroiden, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil (MMF) angewendet werden.

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 Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 22. November 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten erörtert wurden. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) wurde im Rahmen der Anhörung gebeten, Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Protokoll-definierter Krankheitsschub zur Verfügung zu stellen und Angaben zu den tatsächlich aufgetretenen Zensierungsgründen für die Ereigniszeitanalysen zum Protokoll-definierten Krankheitschub und der EDSS-Progression vorzulegen.

In der Nutzenbewertung wurden für den Endpunkt Protokoll-definierter Krankheitschub Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen herangezogen. Ergebnisse zur jährlichen Schubrate und der Anteil der Personen ohne Schub wurden nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Der Unterausschuss Arzneimittel bat um die zusätzliche Darstellung dieser Analysen.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt der Studien SAKuraStar und SAKuraSky dargestellt und bewertet sowie die Ergebnisse zu den Operationalisierungen jährliche Schubrate und der Anteil der Personen ohne Schub abgebildet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Folgende Quellen wurden für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU zur Nutzenbewertung einschließlich nachgereicherter Informationen [3,4]
- Dossier des pU zu Satralizumab [2]
- EPAR [1]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Zensierungsgründe für die Ereigniszeitanalysen zum Protokoll-definierten Krankheitsschub und zur EDSS-Progression

Es wurden keine Informationen zu den tatsächlich aufgetretenen Zensierungsgründen für die Ereigniszeitanalysen des Protokoll-definierten Krankheitsschubs und der EDSS-Progression vorgelegt. Dadurch bleibt u.a. unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie SakuraSky aufgrund eines notfallbehandelten Schubes oder einer Veränderung der Basistherapie für den primären Endpunkt Protokoll-definierter Krankheitsschub zensiert wurden.

### 4.2 Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Protokoll-definierter Krankheitsschub

In den Studien SAKuraStar und SAKuraSky wurde ein Protokoll-definierter Krankheitsschub in einem mehrstufigen Prozess identifiziert (1. Bericht über den Verdacht auf einen potentiellen Schub durch das behandelnde Studienpersonal, 2. EDSS-Schubbewertung durch das untersuchende Studienpersonal, 3. Prüfung durch ein verblindetes Endpunktkomitee). Im Zulassungsverfahren wurden von der EMA verschiedene Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt herangezogen. Die Sensitivitätsanalysen „Klinische Schübe“, „Behandelte klinische Schübe“ und „Protokolldefinierte Krankheitsschübe unter Wertung von notfallbehandelten Schüben und Intensivierung der Basistherapie als Ereignisse“ werden für die bewertungsrelevante Subpopulation der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten nachfolgend abgebildet. Die Angaben basieren auf den Darstellungen im EPAR [1]. Der pU reichte keine separaten Auswertungen dazu ein.

#### 4.2.1 Klinische Schübe und behandelte klinische Schübe

In der Sensitivitätsanalyse „Klinische Schübe“ wurden alle vom behandelnden Studienpersonal berichteten Krankheitsschübe erfasst. Die Definition basierte rein auf dem klinischen Erscheinungsbild der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Verdachts auf einen Schub und ohne Kenntnis des EDSS-Scores oder weiterer Befunde.

„Behandelte klinische Schübe“ umfassten alle vom behandelnden Studienpersonal berichteten Krankheitsschübe, die behandelt wurden.

## Studie SAKuraStar

*Tabelle 1: Sensitivitätsanalysen: Zeit bis zum Auftreten eines klinischen Schubes bzw. eines behandelten klinischen Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar*

<b>Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population<sup>1)</sup> Zeit bis zum Auftreten eines vom Studienpersonal berichteten Schubes</b>	<b>Satralizumab N = 41<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 23<sup>2)</sup></b>
<i>Klinische Schübe (vom behandelnden Studienpersonal berichteten Krankheitsschübe)</i>		
Ereignis, n (%)	19 (46,3)	14 (60,9)
Zensierungen, n (%)	22 (53,7)	9 (39,1)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>		
Therapieabbruch aufgrund von UE	k. A.	k. A.
Andere Gründe für Abbruch der doppelblinden Periode		
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95%-KI]	k. A.	k. A.
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,51 [0,25; 1,03]; 0,0561	
<i>Behandelte klinische Schübe (vom behandelnden Studienpersonal berichteten und behandelte Krankheitsschübe)</i>		
Ereignis, n (%)	13 (31,7)	14 (60,9)
Zensierungen, n (%)	28 (68,3)	9 (39,1)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>		
Therapieabbruch aufgrund von UE	k. A.	k. A.
Andere Gründe für Abbruch der doppelblinden Periode		
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95%-KI]	k. A.	k. A.
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,31 [0,14; 0,68]; 0,0021	

<sup>1)</sup> Angaben gemäß EPAR

<sup>2)</sup> ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

<sup>3)</sup> p-Wert: Log-Rank-Test., keine weiteren Angaben zum Analyse-Modell

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

Bei Berücksichtigung aller vom behandelnden Studienpersonal berichteten Schübe in der Studie SAKuraStar zeigte sich eine Halbierung des in der primären Analyse beobachteten Effektes von Satralizumab in der AQP4-AK-positiven Population, wobei die statistische Signifikanz nicht erreicht wurde.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse der vom behandelnden Studienpersonal berichteten Schübe, die auch behandelt wurden, ist mit der primären Analyse in der AQP4-AK-positiven Population der Studie SAKuraStar vergleichbar. Die berichteten Ereignisse in dieser zweiten Sensitivitätsanalyse entsprechen erwartungsgemäß dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Notfalltherapie (siehe Kapitel 4.3, Tabelle 3).

## Studie SAKuraSky

*Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen: Zeit bis zum Auftreten eines klinischen Schubes bzw. eines behandelten klinischen Schubes während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky*

<b>Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population<sup>1)</sup> Zeit bis zum Auftreten eines vom Studienpersonal berichteten Schubes</b>	<b>Satralizumab N = 27<sup>2)</sup></b>	<b>Placebo N = 28<sup>2)</sup></b>
<i>Klinische Schübe (vom behandelnden Studienpersonal berichteten Krankheitsschübe)</i>		
Ereignis, n (%)	11 (40,7)	19 (67,9)
Zensierungen, n (%)	16 (59,3)	9 (32,1)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>		
Therapieabbruch aufgrund von UE	k. A.	k. A.
Andere Gründe für Abbruch der doppelblinden Periode		
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95%-KI]	k. A.	k. A.
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,53 [0,25; 1,12]; 0,0924	
<i>Behandelte klinische Schübe (vom behandelnden Studienpersonal berichteten und behandelte Krankheitsschübe)</i>		
Ereignis, n (%)	11 (40,7)	18 (64,3)
Zensierungen, n (%)	16 (59,3)	10 (35,7)
<i>Zensierungsgründe, n (%)</i>		
Therapieabbruch aufgrund von UE	k. A.	k. A.
Andere Gründe für Abbruch der doppelblinden Periode		
Mediane Zeit bis zum Ereignis (Wochen) [95%-KI]	k. A.	k. A.
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>	0,57 [0,27;1,23];0,1477	

<sup>1)</sup> Angaben gemäß EPAR

<sup>2)</sup> ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

<sup>3)</sup> p-Wert: Log-Rank-Test., keine weiteren Angaben zum Analyse-Modell.

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

Für die Studie SAKuraSky zeigten sich anhand der beiden Sensitivitätsanalysen keine statistisch signifikanten Effekte von Satralizumab in der AQP4-AK-positiven Population.

Es kann nicht nachvollzogen werden, warum im Placebo-Arm der AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten der Studie SAKuraSky in der Sensitivitätsanalyse der behandelten klinischen Schübe ein Ereignis mehr erfasst wurde, als unter der Angabe der Personen mit einer Notfalltherapie dokumentiert war (siehe Kapitel 4.3, Tabelle 3).

### 4.2.2 Protokoll-definierte Krankheitsschübe unter Wertung der notfallbehandelten Schübe und der Intensivierungen der Basistherapie als Ereignisse

Zusätzliche Sensitivitätsanalysen zum primären Endpunkt adressieren die Zensierungsregeln in der Studie SAKuraSky. In der primären Analyse der Studie SAKuraSky wurden nicht nur Personen ohne Protokoll-definierten Schub am Ende der doppelblinden Studienperiode zensiert, sondern auch



Personen bei Behandlungswechsel/Dosiserhöhung der Basistherapie oder bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines Schubes. Personen mit einem notfallbehandelten Schub beendeten protokollgemäß die doppelblinde Studienperiode in der Studie SAKuraSky. Angaben zu den aufgetretenen Zensierungsgründen wurden für die primäre Analyse nicht vorgelegt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unter Wertung der notfallbehandelten Schübe und der Intensivierungen der Basistherapie als zusätzliche Ereignisse sind für die AQP4-AK-positiven Populationen der beiden Studien nachfolgend abgebildet. Zu beachten ist, dass keine Angaben zu den Ereignisraten pro Behandlungsarm, Zensierungen, der medianen Zeit bis zum Ereignis und dem p-Wert vorliegen.

#### Studie SAKuraSky

Die von der EMA geforderte Sensitivitätsanalyse zum Protokoll-definierten Schub, bei der neben einem Protokoll-definierten Schub auch ein notfallbehandelter Krankheitsschub als Ereignis gewertet wurde, erreichte ein Hazard Ratio von 0,51 [95%-KI 0,24; 1,10].

Diese Sensitivitätsanalyse ist durch die Wertung von notfallbehandelten Schüben als Ereignis inhaltlich mit der oben aufgeführten Sensitivitätsanalyse zu den behandelten klinischen Schüben vergleichbar.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse zum Protokoll-definierten Schub, bei der neben Protokoll-definierten Schüben notfallbehandelte Krankheitsschübe und Intensivierungen der Basistherapie als Ereignisse erfasst wurden, ergab ein Hazard Ratio von 0,55 [95 %-KI 0,26; 1,14].

#### Studie SAKuraStar

In der Studie SAKuraStar wurde in der primären Analyse zum Protokoll-definierten Krankheitsschub nicht bei Erhalt einer Notfalltherapie zur Behandlung eines Schubes, der nicht den Kriterien eines protokolldefinierten Schubes entsprach und auch nicht bei Behandlungswechsel/Dosiserhöhung der Basistherapie zensiert. In dieser Studie wurde bei einem notfallbehandelten Schub nicht die doppelblinde Studienperiode abgebrochen. Nach Angaben im EPAR ergaben die Sensitivitätsanalysen, bei der neben den Protokolldefinierten Schüben entweder nur die notfallbehandelten Schübe oder die notfallbehandelten Schübe und die Intensivierungen der Basistherapie als zusätzliche Ereignisse gewertet wurden, jeweils ein Hazard Ratio von 0,37 [95 %-KI 0,18; 0,79].

### **4.2.3 Methodische Einschätzung**

Die Robustheit des in den primären Analysen beobachtenden Satralizumab-Effekts für die AQP4-AK-positive Population der Studie SAKuraStar und SAKuraSky konnte durch die Sensitivitätsanalysen nicht umfänglich gestützt werden. Während in der Studie SAKuraStar die Sensitivitätsanalysen, bei denen notfallbehandelte Schübe als Ereignisse gewertete wurden, die primäre Analyse stützen, zeigten die in diesem Amendment dargestellten Sensitivitätsanalysen für die Studie SAKuraSky im Gegensatz zur primären Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. (Anmerkung: Zwei weitere im EPAR herangezogene Sensitivitätsanalysen ergaben für beide Studien jeweils einem statistisch signifikanten Effekt von Satralizumab unter Verwendung folgender Operationalisierungen: 1. Protokolldefinierte Krankheitsschübe analog des primären Endpunktes, aber ohne Prüfung durch das Endpunktkomitee

und 2. Protokoll-definierte Krankheitsschübe analog des primären Endpunktes, aber unabhängig des vorgegebenen 7-Tage-EDSS-Bewertungszeitraumes.)

Bei dem Protokoll-definierten Krankheitsschub handelt es sich in beiden Studien um den präspezifizierten primären Endpunkt mit streng definierten Kriterien für eine standardisierte und möglichst objektive Beurteilung eines Schubes. Die Sensitivitätsanalysen mit den alternativen Ereignis-Definitionen berücksichtigen Krankheitsschübe, die anhand der subjektiven Beurteilung des behandelnden Studienpersonals erfasst wurden. Die Subjektivität gilt für die Verdachtsdiagnose auf einen Schub in der Sensitivitätsanalyse „Klinische Schübe“. Sie spielt aber auch bei der nach einem Schubverdacht erfolgten Anpassung der Basistherapie oder Einleitung einer Notfalltherapie durch das behandelnde Studienpersonal eine Rolle und ist somit für die anderen Sensitivitätsanalysen, bei denen notfallbehandelte Schübe erfasst wurden, zu berücksichtigen. Das potentielle Risiko der Entblindung des behandelnden Studienpersonals ist zu beachten.

Inwieweit die Operationalisierungen eines Krankheitsschubes in den primären Analysen und den Sensitivitätsanalysen jeweils die Schubbewertung im Versorgungsalltag widerspiegeln und welchen Stellenwert die Notfalltherapie für eine Schubdefinition hat, ist aus klinischer Perspektive zu diskutieren.

### 4.3 Notfalltherapien

Der pU legte im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Informationen zu den eingesetzten Notfalltherapien vor. In der Studie SAKuraStar haben 13 Personen im Satralizumab-Arm (32 %) und 14 Personen im Placebo-Arm (61 %) eine Notfalltherapie zur Behandlung eines Schubes erhalten. In der Studie SAKuraSky wurden 11 Personen im Satralizumab-Arm (41 %) und 17 Personen im Placebo-Arm (61 %) mit einer Notfalltherapie behandelt. Im Wesentlichen wurden Glukokortikoide zur Notfalltherapie eingesetzt.

Tabelle 3: Notfalltherapien in den Studien SAKuraStar und SAKuraSky

Notfallbehandlung eines Schubes	SAKuraStar		SAKuraSky	
	Satralizumab N = 41 <sup>1)</sup> n (%)	Placebo N = 23 <sup>1)</sup> n (%)	Satralizumab N = 27 <sup>1)</sup> n (%)	Placebo N = 28 <sup>1)</sup> n (%)
Gesamtzahl der Personen mit mindestens einer Therapie	13 (31,7)	14 (60,9)	11 (40,7)	17 (60,7)
Antineoplastische Mittel	1 (2,4)	0	0	1 (3,6)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	2 (4,9)	0	3 (11,1)	4 (14,3)
Glukokortikoide	13 (31,7)	14 (60,9)	10 (37,0)	15 (53,6)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	1 (2,4)	0	-	-
Topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	0	1 (4,3)	-	-

<sup>1)</sup> ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

## 4.4 Protokoll-definierter Krankheitsschub: Ergebnisse zur jährlicher Schubrate und Anteil der Personen ohne Schub

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur jährlicher Schubrate und Anteil der Personen ohne Schub der Studie SAKuraStar und SAKuraSky dargestellt. Die Ergebnisse sind gemeinsam mit den Ergebnissen der Ereigniszeitanalyse „Zeit bis zum Auftreten eines Protokoll-definierten Schubes“ (primärer Endpunkt der Studien) zu interpretieren.

### 4.4.1 Jährliche Schubrate

#### Studie SAKuraStar

Tabelle 4: Jährliche Schubrate während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population <sup>1)</sup>	Satralizumab N=41 <sup>2)</sup>	Placebo N=23 <sup>2)</sup>
Protokolldefinierter Krankheitsschub, n (%)	9 (22,0)	13 (56,5)
Personenjahre	79,26	25,16
Adjustierte jährliche Schubrate [95%-KI] <sup>3,4)</sup>	0,27 [0,08; 0,96]	2,85 [0,79; 10,26]
Rate Ratio [95%-KI], p-Wert <sup>4)</sup>	0,10 [0,02; 0,48]; 0,0092	

<sup>1)</sup> Datenschnitt 12.10.2018

<sup>2)</sup> ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten

<sup>3)</sup> Die Rate ist definiert als Gesamtanzahl an Schüben für alle Personen einer Behandlungsgruppe geteilt durch die Gesamt-Personenjahre der Exposition mit der Behandlung.

<sup>4)</sup> Adjustierte Analyse basierend auf negativem Binomial-Modell mit Behandlung als Kovariate und Log(Beobachtungszeit in Jahren pro Person) als Offset-Variable. Die Adjustierung erfolgte für die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung.

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

#### Studie SAKuraSky

Tabelle 5: Jährliche Schubrate während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky

Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population <sup>1)</sup>	Satralizumab N=27 <sup>2)</sup>	Placebo N=28 <sup>2)</sup>
Protokolldefinierter Krankheitsschub, n (%)	3 (11,1)	12 (42,9)
Personenjahre	50,44	32,12
Adjustierte jährliche Schubrate [95%-KI] <sup>3,4)</sup>	0,06 [0,02; 0,23]	0,52 [0,18; 1,5]
Rate Ratio [95%-KI], p-Wert <sup>4)</sup>	0,12 [0,03; 0,55]; 0,0039	

<sup>1)</sup> Datenschnitt 06.06.2018

<sup>2)</sup> ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten

<sup>3)</sup> Die Rate ist definiert als Gesamtanzahl an Schüben für alle Personen einer Behandlungsgruppe geteilt durch die Gesamt-Personenjahre der Exposition mit der Behandlung.

<sup>4)</sup> Adjustierte Analyse basierend auf negativem Binomial-Modell mit Behandlung als Kovariate und Log(Beobachtungszeit in Jahren pro Person) als Offset-Variable. Die Adjustierung erfolgte für die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung

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

### 4.4.2 Anteil der Personen ohne Schub

### Studie SAKuraStar

*Tabelle 6: Personen ohne Schub während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraStar*

Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population <sup>1)</sup>	Satralizumab N=41 <sup>2)</sup>	Placebo N=23 <sup>2)</sup>
Mediane Beobachtungsdauer (min; max)	96,7 (8; 193)	60,1 (7; 219)
Personen ohne Protokolldefinierten Schub, n (%) <sup>3)</sup>	32 (78,0)	10 (43,5)
Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert <sup>4)</sup>	1,78 [1,09; 2,92]; 0,0219	

<sup>1)</sup> Datenschnitt 12.10.2018

<sup>2)</sup> ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten

<sup>3)</sup> Personen, die nicht die komplette doppelblinde Studienperiode beobachtet wurden und keinen Schub hatten, wurden als Personen ohne Schub gewertet: n=3 im Satralizumab-Arm (7,3%) und n=2 im Placebo-Arm (8,7%)

<sup>4)</sup> Stratifizierte Analyse 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: Wald-Test.

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

### Studie SAKuraSky

*Tabelle 7: Personen ohne Schub während der doppelblinden Studienperiode in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie SAKuraSky*

Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population <sup>1)</sup>	Placebo N=28 <sup>2)</sup>	Satralizumab N=27 <sup>2)</sup>
Mediane Beobachtungszeit (min; max)	139,4 (10; 224)	.40,2 (8; 185)
Personen ohne Protokolldefinierten Schub, n (%) <sup>3)</sup>	24 (88,9)	16 (57,1)
Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert <sup>4)</sup>	1,59 [0,75; 3,39]; 0,2266	

<sup>1)</sup> Datenschnitt 06.06.2018

<sup>2)</sup> ITT-Population der bewertungsrelevanten AQP4-AK-positiven Patientinnen und Patienten

<sup>3)</sup> Personen, die nicht die komplette doppelblinde Studienperiode beobachtet wurden und keinen Schub hatten, wurden als Personen ohne Schub gewertet: n=3 im Satralizumab-Arm (11,1%) und n=6 im Placebo-Arm (21,4%).

<sup>4)</sup> Stratifizierte mit jährliche Schubrate (1; > 1) und Region (Asien; Europa/Andere) als Stratifizierungsfaktoren; p-Wert: Wald-Test

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

## Referenzen

1. **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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enspryng-epar-public-assessment-report_en.pdf).
2. **Roche Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Satralizumab (Enspryng), Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), die Aquaporin-4-Antikörper-positiv sind; Modul 4 A: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 05.07.2021. [Zugriff: 02.12.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4938/2021\\_07\\_05\\_Modul4A\\_Satralizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4938/2021_07_05_Modul4A_Satralizumab.pdf).
3. **Roche Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Satralizumab (Enspryng) [unveröffentlicht]. 04.11.2021.
4. **Roche Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Satralizumab (Enspryng) [unveröffentlicht]. 26.11.2021.