



(21119) ENSPRYNG, Roche Pharma (Schweiz) AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2025

1 Zulassung Swissmedic

ENSPRYNG wurde von Swissmedic per 13. Juli 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„ENSPRYNG wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer Immunsuppressionstherapie (IST) zur Behandlung von Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen angewendet, bei denen Aquaporin-4-IgG-Antikörper nachweisbar sind (d.h. die AQP4-IgG-seropositiv sind).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus¹

„[...] Satralizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper (mAk), der an löslichen und membrangebundenen humanen IL-6-Rezeptor (IL-6R) bindet und dadurch die IL-6 vermittelte Signalübertragung durch diese Rezeptoren verhindert.“

IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin, das von einer Vielzahl von Zelltypen gebildet wird und an verschiedenen Entzündungsprozessen beteiligt ist, beispielsweise an der Aktivierung von B-Zellen, der Differenzierung von B-Zellen zu Plasmablasten und bei der Produktion von Autoantikörpern, bei der Aktivierung und Differenzierung von Th17-Zellen, bei der Hemmung regulatorischer T-Zellen und bei Veränderungen der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke. Die IL-6-Spiegel im Liquor und im Serum von Patienten mit NMO und NMOSD sind während Phasen mit aktiver Krankheit erhöht. Einige IL-6-Funktionen werden mit der Pathogenese von NMO und NMOSD in Verbindung gebracht, darunter die Bildung pathologischer Autoantikörper gegen Aquaporin-4 (AQP4), ein Wasserkanalprotein, das hauptsächlich von Astrozyten im ZNS exprimiert wird. [...]“

Krankheitsbild

Neuromyelitis optica (NMO)² ist eine seltene entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, die vor allem das Rückenmark, die Sehnerven (und teils gewisse Hirnregionen) betrifft. NMO wird neu unter NMO-spectrum disorder (NMOSD) subsumiert. Die Erkrankung kommt 3-7mal häufiger bei Frauen vor und Alter bei Onset der Erkrankung liegt im Median bei 33-46 Jahre. In 90% der Fälle ist der Krankheitsverlauf von Rückfällen geprägt. Die mediane Zeit bis zum ersten Relapse beträgt rund

¹ Fachinformation, ENSPRYNG (Stand Januar 2023)

² Früher wurde die NMO als MS-Variante angesehen

5-12 Monate, aber ein Rückfall kann auch erst nach 10 Jahren auftreten. Die Mortalität wird mit neurogenem respiratorischem Versagen assoziiert. Goldstandard für die Diagnose von NMO waren die 3 Kriterien Optikusneuritis, Myelitis und keine andere demyelinisierende Erkrankungen anderswo im Gehirn (no other demyelinating disease elsewhere in the brain). Die Optikusneuritis und die transverse Myelitis konnten simultan oder sequentiell in Erscheinung treten. Die Diagnosekriterien wurden inzwischen mehrfach revidiert und führten zum NMOSD-Konzept (diagnosedefinierend konnte das Auftreten von entweder Optikusneuritis oder Myelitis sein (also eine klinische Episode), wenn die Patienten AQP4-IgG-positiv waren, vgl. weiter unten; bei „NMOSD without AQP4-IgG positivity“³ waren zwei weitere Diagnosekriterien massgebend: one episode of optic neuritis, transverse myelitis, or the area postrema syndrome AND a second episode that is either another one of these core criteria or else a brainstem, diencephalic, or other cerebral syndrom.

Die Differentialdiagnose zur Multiplen Sklerose ist von hoher Wichtigkeit, weil die disease modifying MS Wirkstoffe nicht nur unwirksam bei NMOSD sind, sondern die NMOSD-Erkrankung verschlimmern können. Bei einem Grossteil der Patienten beruht die Pathogenese auf einem antikörpervermittelten autoimmunen Angriff gegen das Astrozytenprotein Aquaporin 4 (AQP4). Bei vielen Patienten (rund 75% der Patienten) sind Antikörper gegen AQP4 zu finden, wobei es Unterschiede bei den Tests gibt und die zellbasierten Assays empfohlen werden. Die Immunreaktion wird begleitet von einer ausgeprägten Produktion inflammatorischer Zytokine im ZNS (wie beispielsweise IL-6), die zur Gewebezerrstörung führt. Die primäre Astrozytenschädigung führt zu einer Demyelinisierung und axonalen Zerstörung. Im Gegensatz zur multiplen Sklerose entsteht die Behinderung bei NMO (Neuromyelitis optica)-Patienten vor allem durch Erkrankungsschübe und nicht so sehr durch eine sekundäre Neurodegeneration wie es bei den progredienten Formen der Multiplen Sklerose gesehen wird. Da sich die Entzündung bei der NMO vor allem auf die Sehnerven und das Rückenmark und gewisse Hirnareale konzentriert, kommt es häufig zu schweren Behinderungen in Form von deutlichen Seheinschränkungen bis hin zur Blindheit (meist sind beide Augen betroffen), ausgeprägten spastischen Paresen, sensiblen Defiziten, Nausea, Erbrechen verbunden mit zum Teil schmerzhaften Parästhesien und neurovegetativen Blasen-/Mastdarmstörungen. Schmerzen und Fatigue treten häufig während und nach einem Rückfall auf. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist deutlich eingeschränkt.⁴ NMOSD kann mit anderen autoimmunen Erkrankungen koexistieren wie beispielsweise systemischer Lupus erythematosus, Sjögren's Syndrom und Myasthenia gravis (bei 10-40% der Patienten).

Standard of Care

Die Therapie des akuten Schubes besteht aus Methylprednisolone i.v. und oft auch Plasmaaustausch. Die längerfristige disease-modifying Therapie zur Verhinderung von Rückfällen/akuten Schüben wird mit Azathioprin (verzögerter Wirkungseintritt), Mycophenolat mofetil, Rituximab im off-label durchgeführt:

Immuntherapie		Wirkmechanismus	Regime
Verfügbar	Glukokortikoide	Entzündungshemmend und immunsuppressiv mit pleiotropen Effekten	Methylprednisolon 1 g i.v. täglich für 3–5 Tage
	Plasmapherese	Entfernung pathogener Antikörper, Zytokine, Komplement	1–1.5 Plasmavolumina jeden zweiten Tag, typischerweise 5 Zyklen
	Intravenöses Immunglobulin	Blockade der Immunkomplexbindung; Neutralisation pathogener Antikörper, Zytokine, Chemokine	Gesamtdosis 2 g/kg i.v. über 3–5 Tage
	Azathioprin	Hemmung der de-novo-Purinsynthese durch DNA-Interkalation	2–3 mg/kg p.o. täglich
	Mycophenolatmofetil	Hemmung der de-novo-Guanosinsynthese durch Blockade der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase	Gesamttagesdosis 750–3000 mg p.o. (typischerweise 1000 mg p.o. 2× täglich)
	Rituximab	Anti-CD20 chimärer monoklonaler Antikörper, der B-Zellen und Plasmablasten depletiert	Typischerweise 1 g i.v. an Tag 1 und Tag 14, Wiederholung alle 6 Monate
In Entwicklung / Neue Ansätze	Eculizumab	Anti-C5 humanisierter monoklonaler Antikörper, verhindert Spaltung von Komplement C5	900 mg i.v. wöchentlich für 4 Wochen, dann 1200 mg alle 2 Wochen

³ Bei AQP4 seronegativer NMOSD wurden in 4-11% der Patienten Antikörper gegen das Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) gefunden, verbunden mit anderer Pathologie (Demyelinisierung mit limitierter Immunzellinfiltration).

⁴ Auszug aus dem Gutachten von Prof. Derfuss.

	Satralizumab	IL-6-Rezeptor-Antagonist, blockiert inflammatorische Kaskade, reduziert Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität	120 mg s.c. alle 2 Wochen für 1 Monat, dann alle 4 Wochen
	Tocilizumab	IL-6-Rezeptor-Antagonist, blockiert inflammatorische Kaskade, reduziert Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität	6 mg/kg i.v. alle 4–6 Wochen
	Aquaporumab	Nicht-pathogener anti-AQP4 humaner monoklonaler Antikörper, der mit AQP4-IgG um AQP4-Bindung konkurriert	In Entwicklung

Abkürzungen: MOG: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

Empfehlungen zur optimalen präventiven Behandlungsdauer gibt es nicht. Es gibt Autoren, die eine Therapiedauer von 5 Jahren seit dem letzten Rückfall empfehlen.⁵ Wiederum andere empfehlen eine lebenslange Therapie. Es besteht deshalb ein Bedarf an Studien zur Evaluation von Biomarkern, welche den Krankheitsverlauf besser vorhersagen können. Der Antikörper Satralizumab unterscheidet sich von Tocilizumab durch eine längere Halbwertszeit. Nach einer Aufdosierungsphase wird der Antikörper alle 4 Wochen subkutan verabreicht.

In der Schweiz zur Verfügung stehende Biologika:

- Eculizumab (SOLIRIS; zugelassen für NMOSD, nicht vergütet)
- Ravalizumab (ULTOMIRIS; zugelassen für NMOSD, nicht vergütet)
- Satralizumab (ENSPRYNG; zugelassen, befristete Vergütung)
- Inebilizumab (UPLIZNA; zugelassen, nicht vergütet)

Studienlage

Basis des Dossiers bilden die beiden pivotalen Phase-III-Zulassungsstudien:

- **SAkuraSky BN40898:**
 - Jugendliche oder erwachsene Patienten unter stabiler Behandlung mit einer immunsuppressiven Therapie (IST), davon N=41 unter Satralizumab + IST und N=42 unter Placebo + IST
- **SAkuraStar BN40900:**
 - Erwachsene Patienten mit NMO oder NMOSD, davon N=63 unter Satralizumab Monotherapie und N=32 unter Placebo

Im Rahmen des Neuaufnahmegesuchs nach Befristung legt die Zulassungsinhaberin die vorläufigen Ergebnisse der Open-Label-Studie SAkuraMoon vor, die auf einer Konferenz vorgestellt wurden, um die Langzeitwirksamkeit von Satralizumab bei Patienten mit AQP4-IgG+ NMOSD zu zeigen.

Studie 1 - (SAkuraStar BN40900) – Traboulsee A et al, Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial, in: Lancet Neurol. 2020 May; 19(5): 402-412

Design

In dieser randomisierten, doppelblinden Studie wurde Satralizumab in Monotherapie bei Patienten mit aquaporin-4 Antikörper-seropositivem oder –seronegativem NMOSD mit Placebo bezüglich Zeit bis zum ersten protocol-defined relapse verglichen. Die Anzahl an AQP4-IgG-seronegativen Patienten wurde auf 30% der Studienpopulation limitiert.

Die gleichzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolate mofetil) war während der Studie untersagt. Corticosteroide und intravenöse Immunglobuline durften ausser als rescue-Therapie⁶ ebenfalls nicht eingesetzt werden.

Die doppelblinde Phase endete, wenn entweder die Anzahl protocol-defined relapses 44 erreichten oder nach 1.5 Jahren nachdem der letzte Patient randomisiert (je nach dem was zuerst auftrat).

In der offenen Verlängerungsstudie (open-label extension period) erhielten die Patienten Satralizumab subkutan in den Wochen 0, 1, 4 und danach alle 4 Wochen.

⁵ Prasad, Chen, Seminars in Neurology, 2019

⁶ Rescue therapy war erlaubt zur akuten Behandlung von einem Schub/Relapse.

Patienten mit einem Relapse unter Placebo konnten in die open-label-Phase wechseln und erhielten dann Satralizumab.

Die Studienpopulation wird als „representative of the real-world population of patients with NMOSD“ bezeichnet

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

1. *Patients must be diagnosed as having either neuromyelitis optica (NMO) or NMO spectrum disorder (NMOSD), defined as the following:*
 - a) *NMO as defined by Wingerchuk et al. 2006 criteria (requires all of the following 3 criteria:*
 - I. *Optic neuritis*
 - II. *Acute myelitis,*
 - III. *At least two of three supportive criteria: Contiguous spinal cord lesion identified on a magnetic resonance imaging [MRI] scan extending over 3 vertebral segments; Brain MRI not meeting diagnostic criteria for multiple sclerosis [MS]; NMO-IgG seropositive status)*
 - b) *NMOSD as defined by either of following criteria with anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody seropositive status at screening:*
 - I. *Idiopathic single or recurrent events of longitudinally extensive myelitis (≥ 3 vertebral segment spinal cord MRI lesion);*
 - II. *Optic neuritis, single, recurrent or simultaneous bilateral*
2. *Clinical evidence of at least **1 documented relapse** (including first attack) in last 12 months prior to screening*
3. *Expanded Disability Status Scale (EDSS) score from 0 to 6.5 inclusive at screening*
4. *Age 18 to 74 years, inclusive at the time of informed consent*

Ausschlusskriterien:

- 1) *Clinical relapse onset (including first attack) within 30 days prior to baseline*

Exclusion Criteria Related to Previous or Concomitant Therapy:

- 2) *Any previous treatment with interleukin 6 (IL-6) inhibitory therapy (e.g., tocilizumab), alemtuzumab, total body irradiation or bone marrow transplantation at any time*
- 3) *Any previous treatment with anti-CD20, eculizumab, anti-BLyS monoclonal antibody (e.g., belimumab), any other treatment for prevention of multiple sclerosis (MS) relapse (e.g., interferon, natalizumab, glatiramer acetate, fingolimod, teriflunomide or dimethyl fumarate) **within 6 months prior to baseline***
- 4) *Any previous treatment with anti-CD4, cladribine, cyclophosphamide or mitoxantrone within 2 years prior to baseline*
- 5) *Treatment with any investigational agent within 3 months prior to baseline*

Exclusions for General Safety:

- 6) *Any surgical procedure (except for minor surgeries) within 4 weeks prior to baseline*
- 7) *Evidence of other demyelinating disease or progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)*
- 8) *Evidence of serious uncontrolled concomitant diseases that may preclude patient participation, as described; Other nervous system disease, cardiovascular disease, hematologic/hematopoiesis disease, respiratory disease, muscular disease, endocrine disease, renal/urologic disease, digestive system disease, congenital or acquired severe immunodeficiency*
- 9) *Known active infection (excluding fungal infections of nail beds or caries dentium) within 4 weeks prior to baseline*
- 10) *Evidence of chronic active hepatitis B or C*
- 11) *History of drug or alcohol abuse within 1 year prior to baseline*
- 12) *History of diverticulitis that, in the Investigator's opinion, may lead to increased risk of complications such as lower gastrointestinal perforation*

- 13) Evidence of active tuberculosis (excluding patients receiving chemoprophylaxis for latent tuberculosis infection)
- 14) Evidence of active interstitial lung disease
- 15) Receipt of any live or live attenuated vaccine within 6 weeks prior to baseline
- 16) History of malignancy within the last 5 years, including solid tumors, hematologic malignancies and in situ carcinoma (except basal cell and squamous cell carcinomas of the skin, or in situ carcinoma of the cervix uteri that have been completely excised and cured)
- 17) History of severe allergic reaction to a biologic agent (e.g., shock, anaphylactic reactions)
- 18) Active suicidal ideation within 6 months prior to screening, or history of suicide attempt within 3 years prior to screening
- 19) History of Stevens-Johnson syndrome
- 20) Following laboratory abnormalities at screening*.
 - a. White blood cells $<3.0 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - b. Absolute neutrophil count $<2.0 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - c. Absolute lymphocyte count $<0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - d. Platelet count $<10 \times 10^4/\mu\text{L}$

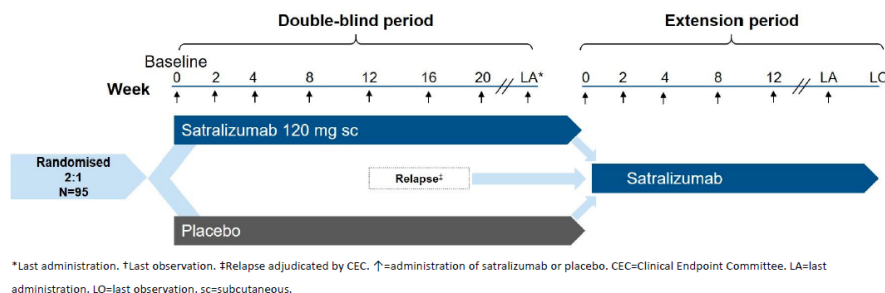
Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >1.5 times the upper limit of normal.

Intervention

Randomisierung im Verhältnis 2:1

- Satralizumab 120mg subkutan (Woche 0, 2, 4 danach alle 4 Wochen N=63)
- Placebo N=32

Figure S1. SAKURA study design



*Last administration. †Last observation. ‡Relapse adjudicated by CEC. †=administration of satralizumab or placebo. CEC=Clinical Endpoint Committee. LA=last administration. LO=last observation. sc=subcutaneous.

Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zum ersten protocol-defined relapse⁷ (ITT Population, Stratifizierung nach 2 Faktoren: vorangehende Therapie zur Prävention von Attacken wie z.B. B-Zell-depletierende Therapie versus immunsuppressive Therapie und die Natur der jüngsten Attacke wie erste klinische Attacke versus Relapse).

Definition protocol-defined relapses:

Protocol-defined relapses were new or worsening objective neurologic symptoms with one of the following: an increase of at least 1.0 on the EDSS from a baseline score of more than 0 (or an increase of ≥ 2.0 from a baseline score of 0); an increase of at least 2.0 on one appropriate symptom-specific functional-system score for the pyramidal system, cerebellar system, brain stem, sensory system, bowel or bladder, or a single eye; an increase of at least 1.0 on more than one symptom-specific functional system score with a baseline score of at least 1.0; or an increase of at least 1.0 on a symptom-specific functional-system score in a single eye with a baseline score of at least 1.0.

Symptoms were required to be attributable to neuromyelitis optica or NMOSD, to persist for more than 24 hours, and to not be attributable to confounding clinical factors such as fever, infection, injury, change in mood, or adverse reactions to medications. Relapses were adjudicated by a clinical endpoint committee (CEC) whose members were unaware of the trial-group assignments.

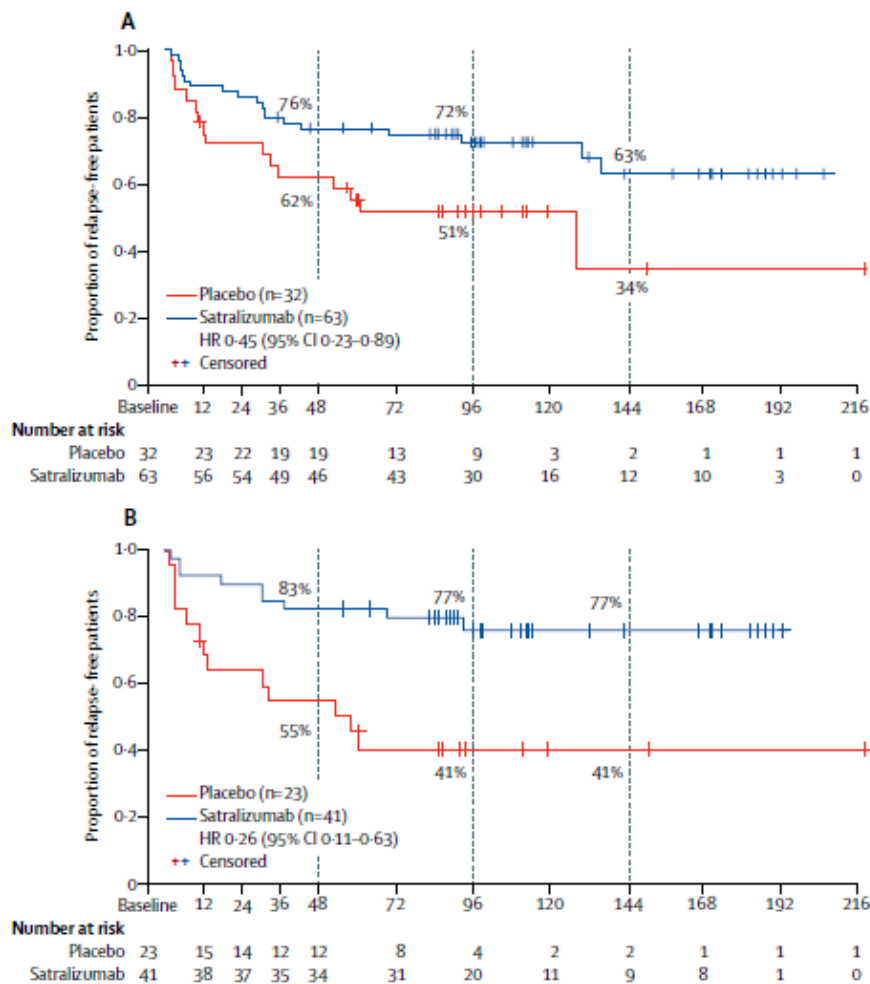
Symptoms were required to be attributable to neuromyelitis optica or NMOSD, to persist for more than 24 hours, and to not be attributable to confounding clinical factors such as fever, infection, injury, change in mood, or adverse reactions to medications. Relapses were adjudicated by a clinical endpoint committee (CEC) whose members were unaware of the trial-group assignments.

⁷ Clinical Endpoint Committee (CEC) confirmed

Die mediane Behandlungsdauer in der doppelblinden Phase betrug 92.3 Wochen im Satralizumab-Arm und 54.6 Wochen im Placebo-Arm.

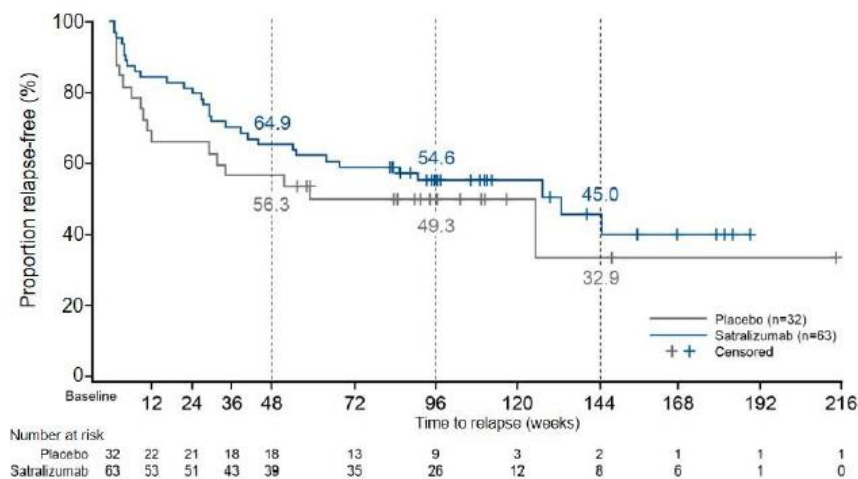
Protocol-defined relapses traten bei 19 von 63 (30%) Patienten im Satralizumab-Arm und bei 16 von 32 (50%) Patienten im Placebo-Arm auf (HR 0.45; 95% CI 0.23 – 0.89; p-Wert = 0.018). Gemäss Kaplan-Meier-Kurven hatten 76% der 63 Patienten im Satralizumab-Arm bis Woche 48 und 62% der 32 Patienten im Placebo-Arm bis Woche 48 keinen Relapse.

Time to protocol-defined relapse für **A** = alle Patienten **B** = seropositive Patienten



In der AQP4-IgG seropositiven Subgruppe erlitten 9 von 41 Patienten (22%) im Satralizumab-Arm und 13 von 23 Patienten (57%) im Placebo-Arm einen protocol-defined relapse. Gemäss Kaplan-Meier-Kurven hatten 83% der seropositiven Patienten im Satralizumab-Arm bis Woche 48 und 55% der seropositiven Patienten im Placebo-Arm bis Woche 48 keinen Relapse.

Figure S5. Time to first clinical relapse (double-blind period)



Analysis based on intention-to-treat population. Clinical relapse includes both protocol-defined relapse as adjudicated by the independent Clinical Endpoint Committee and non-protocol-defined relapse.

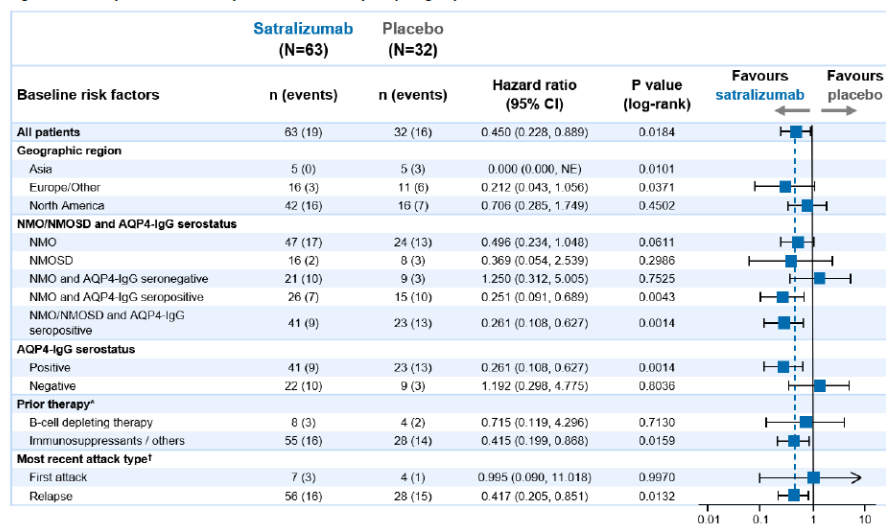
➔ Es gibt keine Evidenz für eine Risikoreduktion von time to first clinical relapse wie bei time to first protocol-defined relapse für Satralizumab verglichen mit Placebo.

Sekundäre Endpunkte

- VAS (visual-analogue-scale) -Änderung im Schmerzscore von Baseline bis Woche 24 (Range 0-100)
- FACIT-F-Score-Änderung von Baseline bis Woche 24 (Range 0-52, 13 Statements zu fatigue/asthenia für Patienten mit chronischen, lebensbedrohlichen Erkrankungen, zu jeder Frage beurteilt der Patient für die vorangehende Woche auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 bis 4 seinen Zustand (höherer Score bedeutet geringere Fatigue)).

In den hauptsekundären Endpunkten gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Figure S4. Forest plot of time to first protocol-defined relapse by subgroup



Model is stratified by prior therapy (B-cell depleting therapy vs immunosuppressants/others) and nature of the most recent attack (patient's first clinical attack vs relapse).

Each subgroup categorised by baseline risk factors lacks power to detect statistical difference between groups. *Stratified by type of most recent attack type only. †Stratified by type of prior therapy only. AQP4-IgG=antibodies against aquaporin-4. CI=confidence interval. NE=not evaluable. NMO=neuromyelitis optica. NMOSD=neuromyelitis optica spectrum disorder.

Studie 2 - (SAkuraSky BN40898) – Yamamura T et al, Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, in: N Engl J Med. 2019 Nov 28;381(22):2114-2124

Design

In dieser randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studie bei bezüglich AQP4-IgG seropositiven oder seronegativen Patienten mit NMOSD wurde Satralizumab in einer Dosierung von 120mg subkutan zu den Zeitpunkten Woche 0, 2, 4 und danach alle 4 Wochen mit Placebo verglichen. In beiden Studienarmen standen die Patienten unter stabiler immunsuppressiver Therapie (IST).⁸

Primärer Endpunkt war der erste protokolldefinierte Rückfall in einer time-to-event-Analyse. Hauptsekundäre Endpunkte waren die VAS (visual-analogue-scale)-Änderung im Schmerzscore (Range 0-100) und im FACIT-F-Score (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, Range 0-52, tiefere Score bedeuten grössere Fatigue) von zu den Ausgangswerten (Baseline) bis zu Woche 24. Die doppelblinde Periode endet, wenn entweder die Studienteilnehmer einen zu behandelnden Rückfall erleiden oder die totale Anzahl an protokoll-definierten vom CEC⁹ bestätigten Rückfällen 26 beträgt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- 1) *Patients must be diagnosed as having either neuromyelitis optica (NMO) or NMO spectrum disorder (NMOSD), defined as the following:*
 - a. **NMO** as defined by Wingerchuk et al. 2006 criteria (requires all of the following 3 criteria:
 - I. Optic neuritis,
 - II. Acute myelitis,
 - III. At least two of three supportive criteria: Contiguous spinal cord lesion identified on a magnetic resonance imaging (MRI) scan extending over 3 vertebral segments; Brain MRI not meeting diagnostic criteria for multiple sclerosis (MS); NMO-IgG seropositive status)
 - b. **NMOSD** as defined by either of the following Wingerchuk 2007 criteria with anti-AQP4 antibody (Ab) seropositive status at screening
 - I. Idiopathic single or recurrent events of longitudinally extensive myelitis [≥ 3 vertebral segment spinal cord MRI lesion];
 - II. Optic neuritis: recurrent or simultaneous bilateral);For patients aged 12 to 17 years, a minimum of 4 patients should be positive for anti-AQP4Ab status at screening
- 2) **Clinical evidence of at least 2 documented relapses** (including first attack) in the last 2 years prior to screening, at least one of which has occurred in the 12 months prior to screening
- 3) EDSS score from 0 to 6.5 (Score von 0-10) inclusive at screening
- 4) Age 12 to 74 years, inclusive at the time of informed consent
- 5) One of the following baseline treatments must be at stable dose as a monotherapy for 8 weeks prior to baseline: **Azathioprine (max. 3mg/kg of body weight per day); Mycophenolate mofetil (max. 3000mg per day); oral corticosteroids max. 15mg prednisolone equivalent per day)**. For participants aged 12 to 17 years, either of the following baseline treatments for relapse prevention can be allowed: Azathioprine + oral corticosteroids; Mycophenolate mofetil + oral corticosteroids

Ausschlusskriterien:

Exclusion criteria related to previous or concomitant therapy:

- 1) Any previous treatment with **IL-6 inhibitory therapy** (e.g. tocilizumab), **alemtuzumab**, total body irradiation or bone marrow transplantation at any time
- 2) Any previous treatment with anti-CD20, **eculizumab**, **belimumab**, **interferon**, **natalizumab**, **glatiramer acetate**, **fingolimod**, **teriflunomide** or **dimethyl fumarate** within 6 months prior to baseline

⁸ Satralizumab und Placebo als add-on Therapie zur immunsuppressiven Baseline-Therapie

⁹ Clinical Endpoint Committee

- 3) Any previous treatment with **anti-CD4, cladribine or mitoxantrone** within 2 years prior to baseline
- 4) Treatment with any investigational agent within 3 months prior to baseline

Exclusions for general safety:

- 1) Any surgical procedure (except for minor surgeries) within 4 weeks prior to baseline
- 2) Evidence of other demyelinating disease or progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- 3) Evidence of serious uncontrolled concomitant diseases that may preclude patient participation, such as: other nervous system disease, cardiovascular disease, hematologic/hematopoiesis disease, respiratory disease, muscular disease, endocrine disease, renal/urologic disease, digestive system disease, congenital or acquired severe immunodeficiency
- 4) Known active infection (excluding fungal infections of nail beds or caries dentium) within 4 weeks prior to baseline
- 5) Evidence of chronic active hepatitis B or C
- 6) History of diverticulitis that, in the Investigator's opinion, may lead to increased risk of complications such as lower gastrointestinal perforation
- 7) Evidence of active tuberculosis (TB; excluding patients receiving chemoprophylaxis for latent TB infection)
- 8) Evidence of active interstitial lung disease
- 9) Receipt of any live or live attenuated vaccine within 6 weeks prior to baseline
- 10) History of malignancy within the last 5 years, including solid tumors, hematologic malignancies and in situ carcinoma (except basal cell and squamous cell carcinomas of the skin, or in situ carcinoma of the cervix uteri that have been completely excised and cured)
- 11) History of severe allergic reaction to a biologic agent (e.g. shock, anaphylactic reactions)
- 12) Active suicidal ideation within 6 months prior to screening, or history of suicide attempt within 3 years prior to screening
- 13) Following laboratory abnormalities at screening*.
 - a) White blood cells (WBC) $<3.0 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - b) Absolute neutrophil count (ANC) $<2.0 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - c) Absolute lymphocyte count $<0.5 \times 10^3/\mu\text{L}$
 - d) Platelet count $<10 \times 10^4/\mu\text{L}$
 - e) Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) >1.5 times the upper limit of normal (ULN)

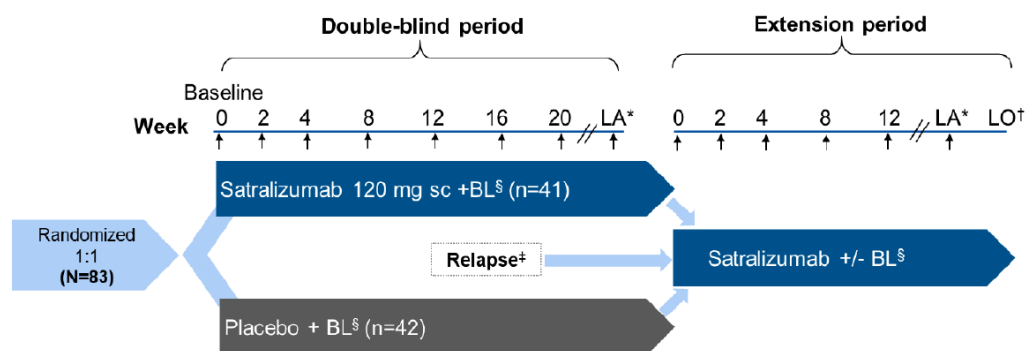
** If retest is conducted, the last value of retest before randomization must meet study criteria.*

Intervention

- Satralizumab 120mg subkutan (Woche 0, 2, 4 danach alle 4 Wochen + immunsuppressive Therapie (Azathioprin, Mycophenolat mofetil, orale Glukokortikoide) N=41
- Placebo + immunsuppressive Therapie (Azathioprin, Mycophenolat mofetil, orale Glukokortikoide) N=42

Der Einsatz von anti-CD20-Antikörper wie Rituximab war nicht erlaubt. Dosiserhöhungen oder Änderungen in der immunsuppressiven Baselinebehandlung waren ebenso wenig erlaubt.

Figure S1. SAKuraSky Study Design



*Last administration; †Last observation; ‡Relapse adjudicated by CEC; §Baseline treatment: AZA, MMF, OGs. (For patients aged 12–17 years, AZA + OGs, MMF + OGs were permitted);

▲ administration of satralizumab or placebo.

AZA, azathioprine; BL, baseline treatment; CEC, clinical endpoint committee; LA, last administration; LO, last observation; MMF, mycophenolate mofetil; OGs, oral glucocorticoids; sc, subcutaneous.

Primärer Endpunkt

Time to First Protocol-Defined Relapse in the Double-Blind Period in a time to event analysis.

Definition protocol-defined relapses:

Protocol-defined relapses were new or worsening objective neurologic symptoms with one of the following: an increase of at least 1.0 on the EDSS from a baseline score of more than 0 (or an increase of ≥ 2.0 from a baseline score of 0); an increase of at least 2.0 on one appropriate symptom-specific functional-system score for the pyramidal system, cerebellar system, brain stem, sensory system, bowel or bladder, or a single eye; an increase of at least 1.0 on more than one symptom-specific functional-system

score with a baseline score of at least 1.0; or an increase of at least 1.0 on a symptom-specific functional-system score in a single eye with a baseline score of at least 1.0.

Symptoms were required to be attributable to neuromyelitis optica or NMOSD, to persist for more than 24 hours, and to not be attributable to confounding clinical factors such as fever, infection, injury, change in mood, or adverse reactions to medications. Relapses were adjudicated by a clinical endpoint committee (CEC) whose members were unaware of the trial-group assignments.

Sekundäre Endpunkte

Hauptsekundäre Endpunkte:

- VAS (visual-analogue-scale)-Änderung im Schmerzscore von Baseline bis Woche 24 (Range 0-100)
- FACIT-F-Score-Änderung von Baseline bis Woche 24 (Range 0-52, 13 Statements zu fatigue/asthenia für Patienten mit chronischer, lebensbedrohlicher Erkrankungen, zu jeder Frage beurteilt der Patient für die vorangehende Woche auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 bis 4 seinen Zustand, höherer Score bedeutet geringere Fatigue).¹⁰

Resultate:

Mediane Behandlungsdauer: 107.4 Wochen im Satralizumab-Arm und 32.5 Wochen im Placebo-Arm (in der doppelblinden Periode: 94.1 $\pm$ 72.6 Wochen im Satralizumab-Arm 66.0 $\pm$ 61.4 Wochen im Placebo-Arm). Bei 8 Patienten (20%) im Satralizumab-Arm und bei 18 Patienten (43%) im Placebo-Arm (HR 0.38; 95% CI 0.16-0.88, adjusted p-Wert 0.02) trat ein Rückfall ein.

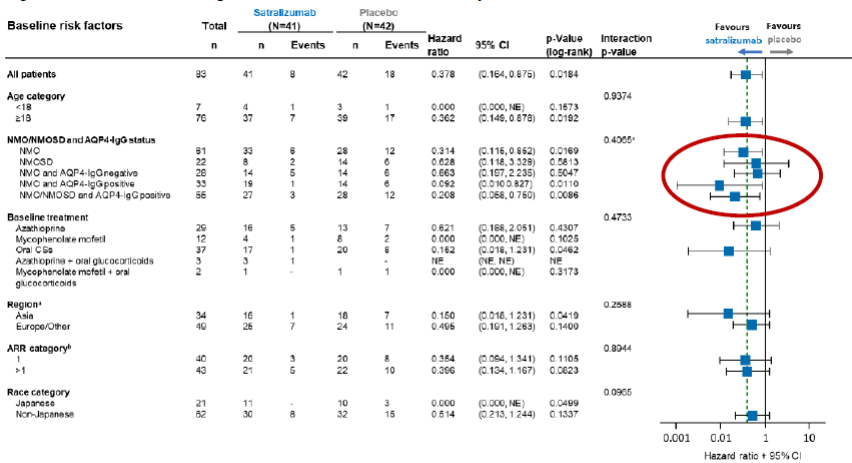
Mit der Multiple Imputation-Methode für zensierte Daten (post hoc, zur Feststellung des Effektes von early censoring) ergeben sich HRs in einem Bereich von 0.34-0.44 entsprechend p-Werten von 0.01-0.04.

Unter den 55 AQP4-IgG-seropositiven Patienten erlitten 11% im Satralizumab-Arm und 43% im Placebo-Arm einen Rückfall (HR 0.21; 95% CI 0.06-0.75). Unter den 28 AQP4-IgG-seronegativen Patienten erlitten 36% im Satralizumab-Arm und 43% im Placebo-Arm einen Rückfall (HR 0.66; 95% CI 0.20-

¹⁰ In der Zulassungsstudie von Soliris (Eculizumab) in der Indikation NMOSD trat bei 3 von 96 (3%) Patienten und bei 20 von 47 (43%) Patienten ein Relapse ein. Die adjusted adjudicated ARR betrug für Soliris 0.016 und für Placebo 0.350). Die Rate Ratio (Eculizumab/Placebo) betrug 0.045, p-Wert < 0.0001. Nach 48 Wochen waren 97.9% der Patienten unter Eculizumab relapse-free, verglichen mit 63.2% der Patienten unter Placebo.

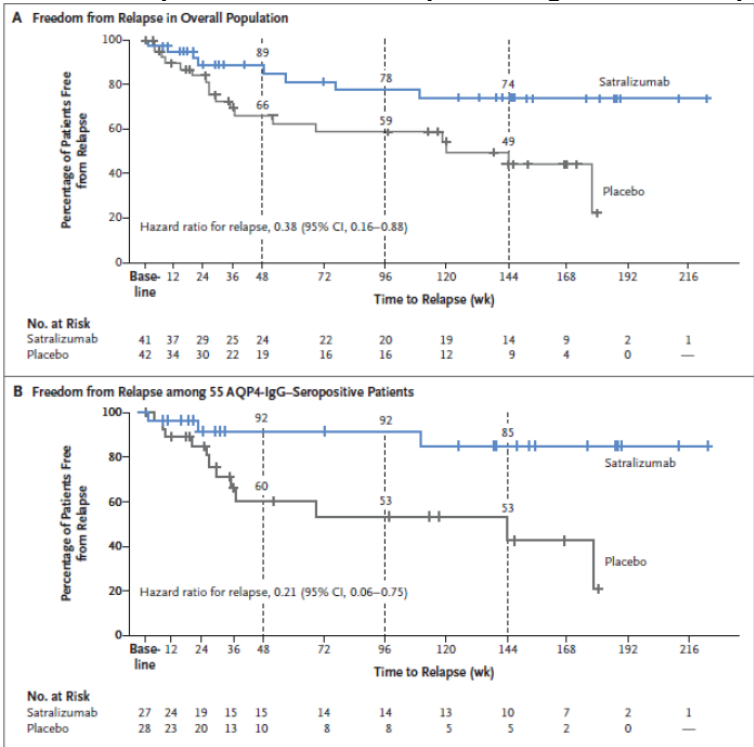
2.24). Der Anteil an relapse-free Patienten lag in Woche 48 bei 89% im Satralizumab-Arm und bei 66% im Placebo-Arm. In Woche 96 lagen diese Werte bei 78% (Satralizumab) und 59% (Placebo). In den hauptsekundären Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (VAS pain score-Veränderung zu Baseline zwischen den Armen 4.08, CI -8.44 bis 16.61, $p=0.52$). Damit sind auch die anderen Endpunkte nicht signifikant und es dürfen keine Schlüsse gezogen werden. Die annualisierte relapse rate während der doppelblinden Periode betrug für Satralizumab 0.11 (95% CI 0.05-0.21) und für Placebo 0.32 (95% CI 0.19-0.51). In der AQP4-IgG-seropositiven Subgruppe hatten 3 von 27 Patienten (11%) im Satralizumab-Arm und 12 von 28 Patienten (43%) im Placebo-Arm eine protocol-defined relapse (HR 0.21; 95% CI 0.06 – 0.75). In der AQP4-IgG-seronegativen Subgruppe hatten 5 von 14 Patienten (36%) im Satralizumab-Arm und 6 von 14 Patienten (43%) im Placebo-Arm eine protocol-defined relapse (HR 0.66; 95% CI 0.20 – 2.24).

Figure S4. Forest Plot Showing Time to First Protocol-Defined Relapse in the Double-Blind Period



Model is stratified by baseline ARR (1 vs more than 1) and geographical region (Asia, Europe/Other). Each subgroup categorized by baseline risk factors lacks power to detect statistical difference between groups.
^aStratified by baseline ARR only; ^bStratified by geographic region only; ^cInteraction P-value only for NMO vs NMOSD subgroups.
 AQP4-IgG, antibodies against aquaporin-4; ARR, annualized relapse rate; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NE, not evaluable; NMO, neuromyelitis optica; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder.

Time to first protocol-defined relapse during double blind period:



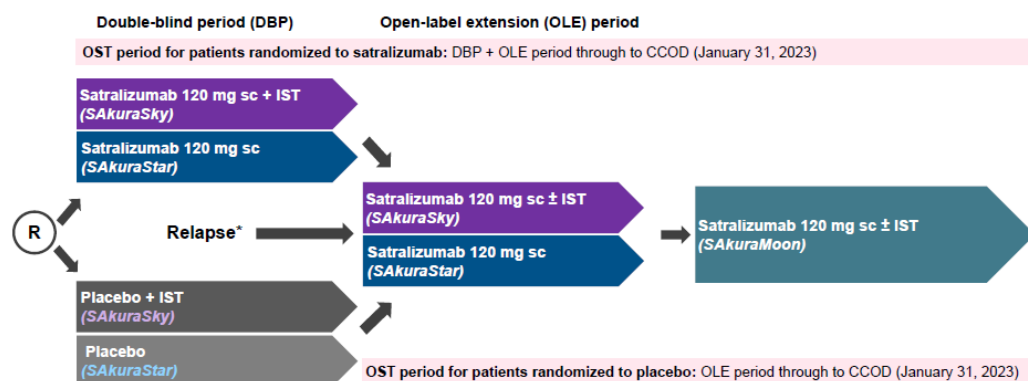
Die Studienautoren erwähnen folgendes:

"The Trial could not determine whether there was a difference between the trial groups at a given week.

[...] Longer and larger trials are necessary to determine the efficacy, durability, and safety of satralizumab and to investigate its effect in comparison with other treatments for NMOSD."

Studie 3 – Palace, J. (2024) SAKuraMoon. Long-term Efficacy of Satralizumab in Patients with AQP4-IgG+ NMOSD: Updated Analysis from the Open-label SAKuraMoon Study (not published) Design

Die SAKuraMoon-Studie ist eine nahtlose, offene, einarmige, multizentrische Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von ENSPRYNG bei AQP4-IgG-seropositiven NMOSD Patienten, die an SAKuraSky und SAKuraStar teilgenommen hatten.



Die mediane Dauer der Exposition mit ENSPRYNG beträgt 5.9 (0.1-8.9) Jahre beim klinischen Stich-tag am 31. Januar 2023.

Insgesamt wurden 111 AQP4-IgG-seropositive Patienten aus der SAKuraSky und der SAKuraStar in die SAKuraMoon Studie überführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

Teilnehmer an SAKuraSky oder SAKuraStar mit Satralizumab bei NMOSD, die zum Zeitpunkt des Screenings für diese Studien AQP4-IgG-seropositiv waren.

Intervention

Satralizumab:

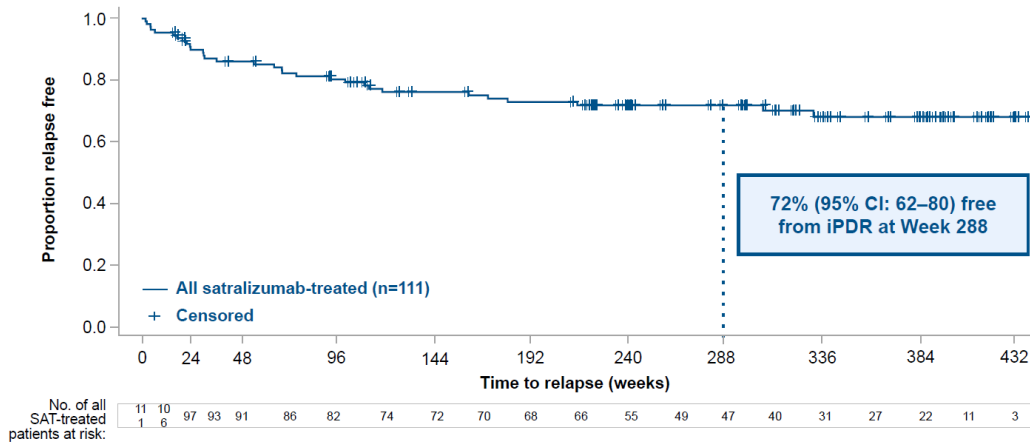
120 mg Satralizumab per s.c. Injektion alle 4 Wochen

Endpunkt

Die langfristige Wirksamkeit von Satralizumab wurde anhand von Rückfall- und Behinderungen bei erwachsenen Patienten mit AQP4-IgG+ NMOSD bewertet.

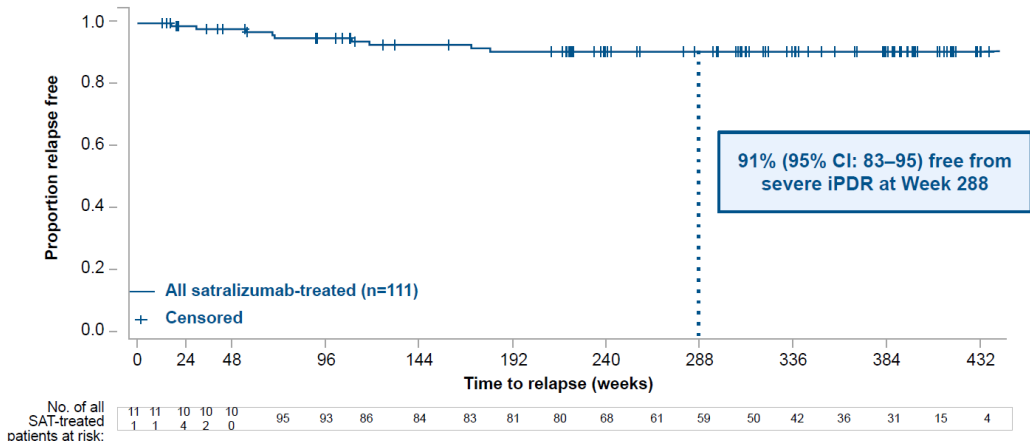
Zu den Wirksamkeitsmassen gehörten:

- Zeit bis zum ersten vom Prüfarzt gemeldeten protokolldefinierten (iPDR) Rückfall in der gesamten Satralizumab-Behandlung.



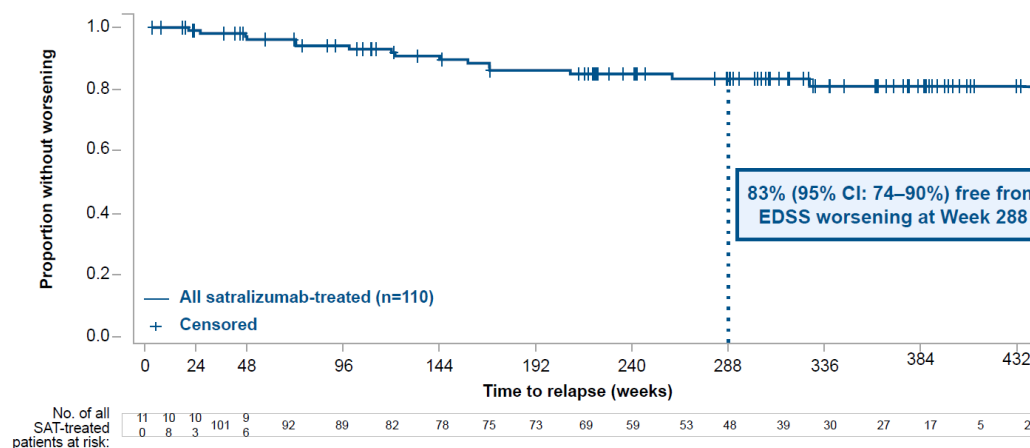
AQP4-IgG+, aquaporin-4 immunoglobulin G seropositive; CI, confidence interval; iPDR, investigator-reported protocol-defined relapse; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder; SAT, satralizumab.

- Schwerer vom Prüfarzt gemeldeter protokollddefinierter Rückfall (Anstieg des Expanded Disability Status Scale (EDSS)-Scores um ≥ 2 Punkte).



*Defined as iPDR associated with ≥ 2 -point increase in EDSS score from the last scheduled assessment prior to the relapse to the first assessment after the relapse.
AQP4-IgG+, aquaporin-4 immunoglobulin G seropositive; CI, confidence interval; EDSS, Expanded Disability Status Scale; iPDR, investigator-reported protocol-defined relapse; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder; SAT, satralizumab.

- Anhaltende EDSS-Verschlechterung (signifikanter Anstieg des EDSS-Scores, bestätigt ≥ 24 Wochen nach der ersten Verschlechterung).



In Woche 288 wiesen 72 % der mit Satralizumab behandelten Patienten keine iPDR auf, 91 % keine schwere iPDR und 83 % keine anhaltende EDSS-Verschlechterung. Bei einem geringen Anteil der Patienten (28 %) kam es zu Schüben, die jedoch mild verliefen und mit einer guten Erholung assoziiert waren.

- Annualisierte iPDR-Rate (annualisierte Rückfallrate (ARR))

Die Gesamt-ARR (95 % KI) betrug 0,08 (0,06–0,10). Eine Exposition über zusätzliche Jahre führte nicht zu einer Zunahme der ARR (Y1: 0,17 [0,10–0,28]; Y2: 0,10 [0,05–0,19]; Y3: 0,04 [0,01–0,14]; Y4: 0,08 [0,02–0,25]; Y5: 0,05 [0,01–0,17]).

Sicherheitsrelevante Aspekte

Das günstige Sicherheitsprofil von Satralizumab, das in den Doppelblindstudien beobachtet wurde, blieb auch bei Langzeitbehandlung (bis zu 8,9 Jahren) erhalten, ohne dass neue Sicherheitsbedenken auftraten.

Sicherheit / Verträglichkeit

Unter Satralizumab traten mehr injection-site reactions und injection-related reactions auf.

In mehr als 10 % der Patienten traten unter Satralizumab Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege und Kopfweg auf (diese unerwünschten Wirkungen traten auch unter Placebo auf, jedoch weniger häufig). Die Rate an unerwünschten Wirkungen lag bei 473.9 Events bezogen auf 100 Patientenjahre im Satralizumab-Arm und bei 495.2 Events bezogen auf 100 Patientenjahre im Placebo-Arm.¹¹

Die Raten an serious adverse events war vergleichbar in beiden Gruppen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Harnwegsinfekte und Infekte der oberen Atemwege.

In der offenen Verlängerungsphase mit Langzeitbehandlung (bis 8.9 Jahre) ein ähnliches Sicherheitsprofil auf wie während der Doppelblindphase. Es gab keine neuen Sicherheitssignale.

Medizinische Leitlinien

UpToDate¹²

Zur Behandlung akuter Attacken bei Patienten mit NMOSD wird Methylprednisolon in hohen Dosen (1g täglich für 3-5 aufeinanderfolgende Tage) empfohlen.

Zur Attackenprävention werden folgende Wirkstoffe erwähnt:

- Eculizumab (SOLIRIS, in der CH (nicht vergütet für NMOSD), Europa und USA für NMOSD zugelassen)
- Inebilizumab (UPLIZNA, iH 06/24 in der CH, nicht vergütet)
- Satralizumab (ENSPRYNG)
- Andere Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat mofetil, Rituximab, Methotrexate, Mitoxantrone und orale Glucocorticoide)

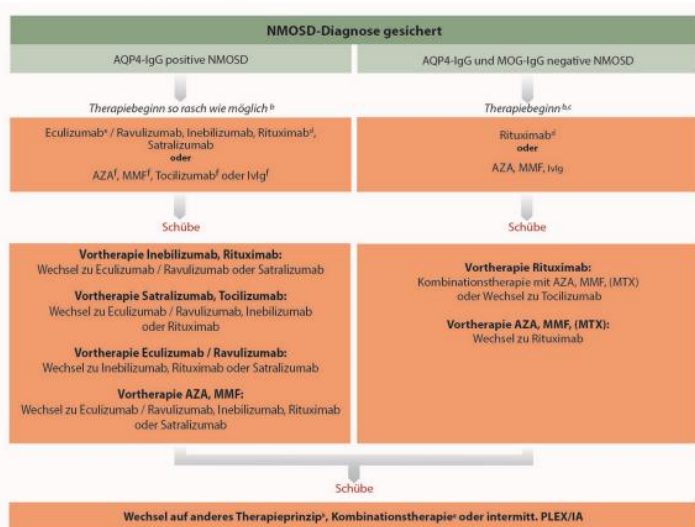
Zur Therapiedauer äussert sich UpToDate wie folgt: „[...] Immunosuppression is usually continued for at least five years for patients who are seropositive for AQP4-IgG antibodies, including those presenting with a single attack, because they are at high risk for relapse or conversion to NMOSD [...]. However, many experts suggest that life-long therapy is appropriate, given the often-devastating nature of the disease.[...]”

¹¹ Relapse zählte nicht als unerwünschte Wirkung

¹² [Neuromyelitis optica spectrum disorder \(NMOSD\): Treatment and prognosis - UpToDate](#)

S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, NMOSD und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen (Gültig bis: 30.11.2024)¹³

Abbildung E2: NMOSD-Langzeittherapie^a



^a Nur Eculizumab / Ravulizumab, Inebilizumab und Satralizumab haben eine Zulassung. Bei der Wahl der Therapie Empfehlungen E17 und E18 beachten.

^b bei Beginn oder Wechsel einer Immuntherapie überlappend orale Steroide über bis zu 3-6 Monate (Empfehlung E16)

^c Therapiebeginn insbesondere bei initial schwerem erstem Schub (LETM, schwere ON)

^d Bei Kinderwunsch Rituximab bevorzugen.

^e zugelassen ab dem zweiten Schub

^f Bei stabil eingestellter/m Patientin/en fortführen. Bei Komorbiditäten oder Kontraindikationen für Eculizumab / Ravulizumab, Inebilizumab, Rituximab, Satralizumab.

^g Zu Rituximab, Satralizumab und Eculizumab / Ravulizumab können klassische Immunsuppressiva (Azathioprin / MMF) add-on gegeben werden.

^h Es liegen nur wenig Erfahrungen zu mehrfachen Therapiewechseln vor. Daher können keine eindeutigen Empfehlungen zu Therapiesequenzen ausgesprochen werden.

Empfehlung E20 (starker Konsens): Für die Erstlinientherapie der AQP4-IgGpositiven NMOSD sollen (in alphabetische Reihung) Eculizumab, Inebilizumab, Ravulizumab, Rituximab oder Satralizumab eingesetzt werden.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegen keine Head-to-Head-Studien zu den verschiedenen Antikörpern (Eculizumab, Satralizumab, Inebilizumab) vor. Auch liegt kein Vergleich zu Rituximab vor, welches ebenfalls in vorliegender Indikation (offlabel) eingesetzt wird.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den Zulassungsstudien SakuraSky und SakuraStar konnten statistisch signifikante Unterschiede im primären Endpunkt (protocol-defined relapse) im Vergleich zu IST bzw. Placebo gezeigt werden. In den hauptsekundären Endpunkten konnten keine Unterschiede zwischen den Studienarmen gezeigt werden.

Neue Poster-Daten (nicht peer-reviewed), die auf einer Konferenz vorgestellt wurden, weisen darauf hin, dass die Wirksamkeit gemessen am Rückfallrisiko unter Satralizumab in der Langzeitbehandlung erhalten bleibt. Die annualisierte Rückfallrate betrug bei einer medianen Behandlungsdauer von 5.9 (0.1-8.9) Jahren 0,08 (0,06–0,10).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Aufsattdosis beträgt 120mg subkutan alle 2 Wochen (erste Dosis in Woche 0,

¹³ <https://dgn.org/leitlinie/diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen>

zweite Dosis in Woche 2, dritte Dosis in Woche 4) bei den ersten 3 Anwendungen. Die Erhaltungsdosis danach beträgt 120mg subkutan alle 4 Wochen (ab Woche 8).¹⁴ Es stehen Fertigspritzen zu 120mg (Packung mit 1 Fertigspritze) zur Verfügung.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

EMA, Procedure No. EMEA/H/C/004788/0000

„[...]The CHMP by consensus is of the opinion that Enspryng is not similar to Soliris within the meaning of Article 3 of Commission Regulation (EC) No. 847/200. See appendix 2.

Outcome

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considers by majority decision that the benefit-risk balance of Enspryng is favourable in the following indication:

Enspryng is indicated as a monotherapy or in combination with immunosuppressive therapy (IST) for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in adult and adolescent patients from 12 years of age who are anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG) seropositive[...]

FDA¹⁵

„[...] Risk and Risk Management

The risks identified with satralizumab-mwge therapy appear manageable with labeling and monitoring.

NMOSD is a serious, potentially fatal condition. An increased risk of serious infections is acceptable given the potentially fatal consequences of NMOSD without effective treatment.

Other IL-6 receptor antagonists, sarilumab and tocilizumab, have boxed warnings for serious infections and potential reactivation of tuberculosis. The labeling of these approved therapies also warns of a potential for reactivation of hepatitis B infection. The clinical trials of satralizumab-mwge had no cases of hepatitis B nor tuberculosis because the trials excluded patients with these two diseases. A warning for serious infections, as well as adequate treatment of patients with prior histories of hepatitis B and tuberculosis will be included in labeling for satralizumab-mwge because the risks of reactivations of both of these serious, potentially fatal infections are likely to be increased with satralizumab-mwge, too, given the shared mechanism of action between these three monoclonal anti-IL-6 receptor antibodies. The applicant will perform enhanced pharmacovigilance for serious infections in postmarketing.

Decreased neutrophil counts, upper respiratory infections, headaches, nausea, gastritis, and joint and extremity pain are manageable conditions and amenable to monitoring. Higher rates of arthralgia and extremity pain have been noted in other NMOSD trials and do not appear to be treatment-specific findings for satralizumab-mwge.

Labeling will advise of the potential fetal risk. A postmarketing pregnancy surveillance study will be required.[...]

Beurteilung ausländischer Institute

CADTH¹⁶

„[...]CADTH Reimbursement Review, CADTH Reimbursement Recommendation, (Final), Satralizumab (Enspryng), For the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum, Disorder Recommendation: Reimburse With Conditions, April 2021

Which patients are eligible for coverage?

Enspryng should only be covered to treat patients who are aged 12 years and older and have NMOSD that is anti-aquaporin 4 (AQP4) positive. Patients must have had at least 1 relapse of NMOSD in the 12 months before initiation despite an adequate trial of other accessible preventive treatments for NMOSD, or the patient cannot tolerate other preventive treatments for NMOSD. Patients must have an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 6.5 points or less.

¹⁴ Fachinformation ENSPRYNG (Stand Januar 2023)

¹⁵ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761149Orig1s000SumR.pdf

¹⁶ [satralizumab | CDA-AMC](#)

Satralizumab should not be initiated during a NMOSD relapse episode.

Renewal

The physician should measure and provide EDSS scores every 6 months after the initial authorization to determine if the continuation of satralizumab reimbursement should occur.

Discontinuation

Reimbursement of satralizumab treatment should be discontinued if the patient's EDSS score is 8 points or greater.

Prescribing

The prescribing of satralizumab for the treatment of NMOSD should be restricted to a neurologist with expertise in treating NMOSD. [...]"

Empfehlungen des Arzneimittelrates aus Dänemark

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Årlig attackrate	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal attacker pr. patient om året	Forskel på 0,2 attacker pr. patient om året
Bivirkninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige bivirkninger	Forskel på 5 %-point Gennemgang af bivirkningsprofil
Vedvarende sygdomsforværring	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på EDSS-score	Forskel på 0,2 point på et år
Synsskarphe	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på Snellen-tavle, opgjort som neurostatus scoring af visuel funktion (0-6 point)	Forskel på 0,2 point på et år
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Gennemsnitlig ændring på SF-36	Forskel på 0,5 SD

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

**Effektmålsgruppe refererer til de væsentligheds-kriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

EDSS: Expanded Disability Status Scale. SD: Standard Deviation.

IQWiG¹⁷

„[...] Gemäss § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmass des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts. [...]"

G-BA¹⁸

„[...] 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 be-

¹⁷ [G21-22 - Satralizumab - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0](#)

¹⁸ https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4940/2021-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Satralizumab_D-693.pdf

wertungsrelevanten 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 ($\uparrow$) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ($\downarrow$) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ($\leftrightarrow$) 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			
Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾	N = 41 ²⁾	N = 23 ²⁾	-
Ereignis, n	0	0	
Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ³⁾	N = 27 ²⁾	N = 28 ²⁾	-
Ereignis, n	0	0	
Morbidität			
Zeit bis zum Protokoll-definierten Schub			
Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾	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		
Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ³⁾	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			
Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ¹⁾	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		
Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ³⁾	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-Sehtest ⁷⁾			
Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ³⁾	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)	
Studie SAKuraSky, AQP4-AK-positive Population ³⁾	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			
Studie SAKuraStar, AQP4-AK-positive Population ⁸⁾	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 (> 3× ULN) in Kombination entweder mit erhöhtem Bilirubin (> 2× 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	-

NICE¹⁹

„[...] NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of satralizumab for preventing relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders. This is because Roche Products has confirmed that it does not intend to make an evidence submission for the appraisal. Roche Products considers that there is unlikely to be enough evidence that the technology is a cost-effective use of NHS resources for this population. [...]“

SMC²⁰

„[...] Indication under review: As a monotherapy or in combination with immunosuppressive therapy (IST) for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in adult and adolescent patients from 12 years of age who are anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG) seropositive.

The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland. [...]“

NCPE

Keine Bewertung

HAS²¹

„[...] Première évaluation

Avis favorable au remboursement en monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyélie optique (NMOSD), uniquement chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans, séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG), et qui sont atteints de la forme récurrente de la maladie et en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétil).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'AMM. [...]“

Expertengutachten

Zwei Expertengutachten wurden eingereicht. In beiden Gutachten wurde festgehalten, dass Satralizumab als wichtige therapeutische Option zur Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) in der Schweiz verfügbar und erstattungsfähig sein sollte. Die Wirksamkeit von Satralizumab konnte in zwei randomisierten Studien der höchsten Evidenzklasse sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit klassischer Immunsuppression nachgewiesen werden. Hinweise auf eine potenzielle Überlegenheit der anti-IL6-Therapie gegenüber herkömmlichen Immuntherapien wurden ebenfalls aufgezeigt.

Ein neuer Wirkmechanismus, der weder durch aktuelle Standardtherapien noch durch neue Wirkstoffe wie Eculizumab (Komplementinhibition) oder Inebilizumab (anti-CD19-B-Zell-Depletion) abgedeckt wird, konnte durch Satralizumab eingeführt werden. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wurde als gut bewertet, und das monatliche subkutane Applikationsschema wurde als vorteilhaft für die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beschrieben.

Die Relevanz von Satralizumab wurde auch durch die breite Zielpopulation der Phase-III-Studien unterstrichen, in denen sowohl AQP4-seropositive als auch -seronegative sowie vorbehandelte und therapie-naïve Patienten eingeschlossen wurden. Die Wirksamkeit in zwei unabhängigen Studien – jeweils als Monotherapie und als Add-on-Therapie – wurde als Beleg für die Robustheit des Therapieansatzes gewertet. In Analogie zu anderen immunologischen Erkrankungen wurde darauf hingewiesen, dass Patienten von einem diversifizierten therapeutischen Arsenal mit unterschiedlichen Wirkmechanismen besonders profitieren können.

Medizinischer Bedarf

Es liegt ein medizinischer Bedarf vor zur Behandlung und Schubreduktion dieser seltenen Erkrankung, von welcher rund 2 pro 100'000 Personen betroffen sind.

¹⁹ [Advice | Satralizumab for preventing relapses in neuromyelitis optica spectrum disorders \(terminated appraisal\) | Guidance | NICE](#)

²⁰ [satralizumab \(Enspryng\)](#)

²¹ [Haute Autorité de Santé - ENSPRYNG \(satralizumab\)](#)

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit wurde aufgrund des geklärten Therapieplatzes sowie des vorhandenen medizinischen Bedarfs in der Schweiz als erfüllt erachtet. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös 120mg/ml, Fertspr 1 Stk	Fr. 6'682.56	Fr. 7'164.10

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitation bis 31.03.2028

„Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Als Monotherapie oder in Kombination mit einer Immunsuppressi-onstherapie (IST) zur Behandlung der AQP4-IgG-seropositiven Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Zu Behandlungsbeginn mit Satralizumab muss der EDSS-Score ≤ 6.5 Punkte betragen (Skala 0 - 10).

Satralizumab darf nicht während eines NMOSD-Schubes eingesetzt werden.

Im Falle eines klinisch relevanten Krankheitsschubes nach 6 Monaten ununterbrochener Therapie mit Satralizumab ist die Behandlung mit Satralizumab kritisch zu evaluieren (z.B. AQP4-Antikörper Bestimmung, MRI, Veränderung EDSS-Score, Veränderung Sehschärfe, etc.) und es ist erneut eine Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.

Ein klinisch relevanter Krankheitsschub ist wie folgt definiert: Die Symptome mussten länger als 24 Stunden anhalten und dürfen nicht auf klinische Störfaktoren wie Fieber, Infektionen, Verletzungen, Stimmungsschwankungen oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen sein. Die Symptome müssen auch auf die Krankheit zurückzuführen sein und mit einer objektiven neurologischen Verschlechterung einhergehen. Ein stabiler neurologischer Zustand während mindestens 30 Tagen muss vorausgegangen sein.

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Satralizumab in der Indikation NMOSD darf ausschliesslich durch Fachärzte der Neurologie mit Erfahrungen in der Behandlung der NMOSD erfolgen.

Alle 12 Monate ist der Therapieerfolg (Anzahl Schübe, Veränderung im EDSS-Score) durch Fachärzte der Neurologie zu überprüfen. Die Fortsetzung der Therapie nach dieser Überprüfung bedarf einer weiteren Kostengutsprache bei bestätigtem Therapieerfolg.

Die Roche Pharma (Schweiz) AG vergütet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, für jede bezogene Packung ENSPRYNG einen festgelegten Betrag auf den Fabrikabgabepreis jeder ENSPRYNG Packung zurück. Die Roche Pharma (Schweiz) AG gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21119.01. „

- mit folgenden Auflagen:

- Die Roche Pharma (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte
- Die Berechnung der Wirtschaftlichkeit in Kapitel 2.3.5 der Verfügung ist nicht öffentlich zugänglich und wird dementsprechend auch nicht publiziert. Im Rahmen der Publikation der Neuaufnahmen erfolgt auf der Website des BAG deshalb nur der Hinweis, dass auf Grund eines Preismodells keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden können.
- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Roche Pharma (Schweiz) AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Die Aufnahme erfolgt befristet für 36 Monate. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch (NA) für die weitere Vergütung von ENSPRYNG einzureichen. Im Rahmen dieses Gesuches werden die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2028.