

# Medicinrådets vurdering vedrørende satralizumab til behandling af neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD)



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

## Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23.02.2022
------------------	------------

Dokumentnummer	135615
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Neuromyelitis optica spektrum sygdom .....	6
3.2	Satralizumab .....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>8</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
5.1.1	Litteratur .....	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	23
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>24</b>
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>24</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>25</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>27</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>29</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>30</b>
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias .....	30
	Bilag 2: GRADE.....	31

©Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. februar 2022



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at værdien af satralizumab, sammenlignet med ingen sygdomsmodificerende behandling til patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD), ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Datagrundlaget er en direkte sammenligning, men designet gør, at vurderingen af de fleste effektmål er forbundet med stor usikkerhed.

Medicinrådet finder, at satralizumab kan have en effekt på angreb, men det er ikke dokumenteret, om det påvirker sygdomsprogressionen. Samtidig er Medicinrådet bekymret for infektionsrisikoen. Medicinrådet formoder på den baggrund, at satralizumab kan være et bedre alternativ for patienterne end ingen behandling.

Rådet bemærker, at andre immunsupprimerende lægemidler også formodes at have en effekt på at forhindre eller forsinke angreb hos patienter med NMOSD, og at de også kan medføre bivirkninger. Der er erfaring med disse lægemidler og håndtering af bivirkningerne i dansk klinisk praksis. Det er på baggrund af data ikke muligt at vurdere, om satralizumab er et bedre, ligeværdigt eller dårligere behandlingsalternativ end disse



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>AQP4:</b>	Aquaporin 4
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>EDSS</b>	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention-to-treat</i>
<b>MCS:</b>	<i>Mental component score</i>
<b>MS:</b>	Multipel sklerose
<b>MSQL-54:</b>	<i>Multiple Sclerosis Quality of Life-54</i>
<b>NMOSD:</b>	Neuromyelitis optica spektrum sygdom
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PCS:</b>	<i>Physical component score</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SD:</b>	Standard deviation
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af satralizumab til neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD) er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Roche. Medicinrådet modtog ansøgningen den 26. november 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har satralizumab sammenlignet med placebo for patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom?

### 3.1 Neuromyelitis optica spektrum sygdom

Neuromyelitis optica spektrum (NMOSD) sygdom er en kronisk inflammatorisk og neurologisk sygdom, der typisk rammer synsnerver og rygmærven. Patienter i Danmark har en medianalder på 35 år ved sygdomsdebut, men NMOSD kan ramme i alle aldre [1]. Sygdommen rammer kvinder tre gange hyppigere end mænd.

NMOSD er karakteriseret ved inflammation i det centrale nervesystem, der fører til demyelinisering med tab af gliaceller og neuroner og dermed neurologisk funktionstab. Patienter med NMOSD vil i varierende grad have både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsproblemer, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed samt hukommelses- og koncentrationsproblemer. Patienter oplever attacker, der kan medføre en vedvarende forværring af symptomer gennem sygdomsforløbet [2]. Den væsentligste sygdomsprogression er således knyttet til attacker, og det er uvist, om sygdommen også progredierer i perioder uden attacker. Omkring 60 % af patienterne oplever et nyt attack inden for et år efter første attack. Dette er flere end den gennemsnitlige patient med attackvis multipel sklerose (MS), og attackerne vil oftere medføre varige skader hos patienter med NMOSD end hos patienter med MS. I modsætning til MS ses milde forløb af NMOSD sjældent.

Sygdommens kliniske fremtræden deler mange ligheder med MS, men adskiller sig især ved, at den underliggende patologi er forskellig. Hos NMOSD er det primært astrocytterne, der er mål for kroppens immunreaktion, hvor det hos MS er oligodendrocytterne, der rammes. I begge tilfælde fører det til skader på neuroner i det centrale nervesystem, der fører til de symptomer, som er beskrevet ovenfor. Hos patienter med NMOSD bliver rygmærve og synsnerve ofte ramt – derfor er synsproblemer og tværsnitssyndrom hyppige og alvorlige manifestationer af sygdommen. Et NMOSD-attack kan true patientens førlighed eller syn, men ofte vil akut behandling af attacker med kortikosteroider eller evt. plasmaferese have en effekt på patientens funktionsniveau.



Hos ca. 75-80 % af patienter med NMOSD er antistoffer mod proteinet aquaporin 4 (AQP4) til stede i blodet. AQP4 er især til stede på astrocytternes endefødder [3,4]. Hos patienter med antistoffer mod AQP4 sker en aktivering af immunsystemet, som forårsager tab af astrocytterne, men inflammationen medfører også tab af oligodendrocytter og demyelinisering, og der ses ophobning af komplementprotein i relation til læsionerne [5].

For patienter med NMOSD er den væsentligste sygdomsprogression forbundet med angreb.

Fagudvalget finder, at det er vanskeligt at give et præcist estimat af antallet af nye patienter med NMOSD. Medicinrådet har fra en dansk ekspert i NMOSD fået oplyst, at 39 patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer blev registreret i Danmark i perioden 2007-2014 [6]. Der foreligger ikke danske data efter 2014. På den baggrund antager fagudvalget, at antallet af patienter, der er kandidater til behandling med satralizumab, sandsynligvis ligger under 50 patienter, og at 5 nye patienter årligt vil være kandidater til behandlingen. Dette estimat er forbundet med stor usikkerhed.

## 3.2 Satralizumab

IL-6 er et signalstof, der har en central rolle i den sygdomsdrivende aktivering af immunforsvaret ved NMOSD. Ved høj sygdomsaktivitet er niveauet af IL-6 højt i cerebrospinalvæsken, og dette formodes at være en drivende faktor for inflammationen, der fører til tab af oligodendrocytter og demyelinisering hos patienter med NMOSD [7,8]. IL-6-medieret aktivering er bl.a. vigtigt for dannelsen af antistoffer mod AQP4 [9]. Satralizumab er et monoklonalt antistof, der binder til IL-6-receptoren [10] og dermed også hæmmer inflammationen i cerebrospinalvæsken. Behandlingen har til formål at mindske antallet af angreb og forsinke sygdomsudviklingen. Det er relevant, da hvert angreb kan medføre vedvarende skade.

120 mg satralizumab skal administreres subkutant ved behandlingsstart, efter to uger og efter fire uger i en opstartsfasen. Derefter skal 120 mg satralizumab administreres subkutant hver fjerde uge.

Satralizumab fik positive opinion af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i april 2021. Satralizumab har følgende indikation:

*Satralizumab (Enspryng) er indiceret som monoterapi eller i kombination med immunsuppressiv terapi til behandling af NMOSD hos voksne og unge patienter fra 12 år, som er anti-aquaporin-4 IgG (AQP4- IgG) seropositive.*

## 3.3 Nuværende behandling

Målet med den nuværende behandling er at forsinke/hindre angreb, hindre varig funktionsnedsættelse og forbedre livskvaliteten.





Selvom der ikke er andre anbefalede lægemidler med indikationen NMOSD, betragter fagudvalget det som væsentligt at tilbyde patienter behandling, da attacker kan give varige funktionsnedsættelser. Der benyttes en række lægemidler i dansk klinisk praksis (off-label), og fagudvalgets erfaring er, at disse lægemidler har en vis effekt, selvom der ikke foreligger evidens af høj kvalitet.

Dansk standardbehandling af patienter med NMOSD kan opsummeres således: De fleste patienter sættes først i behandling med azathioprin (oralt cytostatikum, der hæmmer leukocytproliferation, herunder T- og B-celler) og skiftes til rituximab (CD20-depleterende, som fjerner immunforsvarets B-celler og en mindre del af T-celler) ved fortsat sygdomsaktivitet. Ved bivirkninger kan der skiftes til mycophenolat mofetil (oralt cytostatikum, der hæmmer leukocytproliferation, herunder T- og B-celler). Flere klinikker er begyndt at anvende rituximab som førstelinjebehandling, men den første behandling kan også være mycophenolat mofetil eller azathioprin. Hvis der er bivirkninger, kontraindikationer, eller hvis ovenstående lægemidler ikke er effektive, er alternative behandlingsmuligheder yderst begrænsede. En del patienter har andre autoimmune sygdomme, hvilket der skal tages højde for ved valg af behandling.

Medicinerådet har vurderet lægemidlet eculizumab til indikationen NMOSD i juni 2021. Eculizumab blev ikke anbefalet ([Medicinerådets anbefaling vedr. eculizumab til behandling af neuromyelitis optica spektrum sygdom \(NMOSD\)-vers. 1.0 \(medicinraadet.dk\)](#)).

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende satralizumab beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på den artikel, der er angivet i protokollen samt EMAs EPAR .

**SAkuraStar:** Traboulsee, A. et. al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder- a randomized double-blind, multicenter



placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurology, 2020, 19:402-412, incl. supplementary material. NCT02073279

Disse data adresserer effektmål i protokollens kliniske spørgsmål.

**Tabel 1. Oversigt over studier**

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population
Trabousee, A. et. al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder- a randomized double-blind, multicenter placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Neurology, 2020, 19:402-412	Fase III-randomiseret, kontrolleret dobbeltblindet studie (time-to-event-studie) med median follow-up-tid på 92 uger i satralizumab-armen vs. 48 uger i placebo-armen	NCT02073279	Voksne med NMO eller AQP4-IgG positiv NMOSD med mindst ét attack de sidste 12 måneder og en EDSS-score mellem 0 og 6,5.

**Tabel 2. Baselinekarakteristika for SAKuraSTAR (AQP4-IgG seropositiv subpopulation)**

Characteristics	AQP4-IgG seropositive population	
	Satralizumab (N=41)	Placebo (N=23)
Alder - år	46,0 ± 12,0	40,1 ± 11,5
Alder ved klinisk præsentation - år	40,7 ± 13,5	36,4 ± 11,7
Kvinder (%)	31 (75,6 %)	22 (95,7 %)
Diagnose – antal (%)*		
<i>Neuromyelitis optica</i>	26 (63,4 %)	15 (65,2 %)
<i>Neuromyelitis optica spectrum disorder</i>	15 (36,6 %)	8 (34,8 %)
Årlig attackrate, seneste 12 måneder	0,91 ± 0,50	1,02 ± 0,51
EDSS score	4,02 ± 1,50	3,43 ± 1,55



Characteristics	AQP4-IgG seropositive population	
Etnicitet - antal (%)		
<i>American Indian or Alaska Native</i>	2 (4,9 %)	0
Asiat (ikke-Japan)	7 (17,1 %)	6 (26,1 %)
Afroamerikaner	11 (26,8 %)	3 (13,0 %)
Hvid	19 (46,3 %)	13 (56,5 %)
Anden	2 (4,9 %)	1 (4,3 %)
Tidligere behandling - antal (%)		
B-celle depleterende terapi	5 (12,2 %)	4 (17,4 %)
Immunosuppressiva eller andet	36 (87,8 %)	19 (82,6 %)
Sygdomsvarighed - uger	283,5 ± 354,4	197,1 ± 223,5
Type af seneste attack - antal (%)		
Første attack	5 (12,2 %)	4 (17,4 %)
Relaps	36 (87,8 %)	19 (82,6 %)

Satralizumab – og placeboarmene i SAKuraSTARs prædefinerede AQP4-IgG positive subpopulation er nogenlunde balanceret, taget den meget lille population i betragtning. Der er enkelte skævheder f.eks. ift. køn, hvor der i satralizumab-armen er ~ 75% kvinder, mens det er ~96% i placeboarmen. Etnicitet er heller ikke helt ligeligt fordelt, og der er små forskelle i forudgående behandling, hvor lidt færre i satralizumab-armen har modtaget B-celle-depleterende behandling (12 % vs. 17 %), og lidt flere har modtaget anden immunsuppressiv behandling (88 % vs. 83 %). Derudover er patienternes gennemsnitlige sygdomsvarighed længere i satralizumab-armen (284 dage vs. 197 dage). Den gennemsnitlige EDSS-score er lidt højere i satralizumab-armen (4,0 vs. 3,4 EDSS) og patienterne er en også lidt ældre (46 vs. 40 år). Til sidst er der en mindre forskel i tidligere attacker, hvor der er lidt flere patienter i satralizumab-armen, som har haft mere end ét attack (88 % vs. 83 %).

Overordnet tilfører den lille patientpopulation og de små skævheder i baselinekarakteristika stor usikkerhed til den direkte sammenligning.



Patientpopulationen ligner overordnet den danske patientpopulation, som ligeledes er meget lille (jf. afsnit 3.1). Fagudvalget mener, at den relativt høje EDSS-score og de mange tidligere behandlinger betyder, at patientpopulationen afspejler de patienter, man vil se i senere behandlingslinjer i Danmark, og ikke nydiagnosticerede patienter.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

Ansøger har indsendt et datagrundlag, der i overensstemmelse med Medicinrådets protokol og dataanalyserne er beskrevet tilstrækkeligt og udført hensigtsmæssigt. Der indgår data på alle ønskede effektmål. Ansøger har også vedlagt studiet SAKuraSky, der omhandler patienter, som får kombinationsbehandling med satralizumab og andre immunsupprimerende lægemidler. Dette studie indgår ikke i datagrundlaget, men omtales under "andre overvejelser".

Datagrundlaget er et randomiseret, kontrolleret fase III-studie med en præspecificeret subpopulation af 64 AQP4-IgG seropositive patienter med NMOSD randomiseret 2:1 til satralizumab eller placebo i uge 0, 2, 4 og herefter hver 4. uge. Det kliniske studie er designet som et *time-to-event*-studie med første protokol-definerede attack som primært endepunkt.

Designet af studiet gør det vanskeligt at vurdere effektmålene vedvarende sygdomsforværring, synsskarphed og livskvalitet, da patienterne ikke følges efter første attack. Medicinrådet bemærker, at den kvantitative vurdering til brug for kategorisering af merværdi er usikker og forholder sig derfor også kvalitativt til resultaterne.

Studiet var oprindeligt designet til at slutte efter 44 protokol-definerede attacker, men senere justeret til maksimalt at vare 1,5 år efter sidste patient var blevet randomiseret.

Patienterne i SAKuraSTAR var stratificeret efter forudgående sygdomsmodificerende behandling (B-celle-depleterende vs. immunsuppressiva eller andet) og hvorvidt deres seneste attack før screening var patientens allerførste attack eller ej (*first attack vs. relapse*).

Ift. analysen af årlig attackrate justerer ansøger regressionsmodellen med ovenstående kovariater (forudgående sygdomsmodificerende behandling og seneste attacker) (se også tabel 2 med baselinekarakteristika). Hertil bemærker Medicinrådet, at især seneste attacker har stor betydning for den justerede årlige attackrate. Konkret betyder det, at hvis der er i modellen er en stor andel af patienter med tidligere attacker (vs. *first attack*), så bliver den absolutte justerede attackrate højere, og dermed øges den relative forskel mellem armene. Ansøgers analyse afspejler et *case-mix* med samme fordeling af patienter med tidligere relaps vs. debuterende attack som patientpopulation i studiet. Dvs. 55 patienter har haft tidligere attacker ud af 64 patienter i alt. Den absolutte forskel vedr. årlig attackrate ville altså være mindre, hvis denne andel var mindre i modellen.

Ansøgers analyseplan indeholdt en hierarkisk test af et primært endepunkt og sekundære endepunkter i en bestemt rækkefølge, deriblandt attackrate og sygdomsprogression. Effektanalyser blev udført på *intention-to-treat* (ITT) -populationen.



### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Der er nedgraderet ét niveau ift. inkonsistens, da der kun var ét studie. Der er nedgraderet ét niveau, da der er indirekthed i forhold til en dansk patientpopulation. Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet for et eller flere effektestimater indeholder en beslutningsgrænse. Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Årlig attackrate	Antal angreb pr. patient om året (0,2 angreb)	Kritisk	-0,43 (95 % CI: - 0,49; - 0,28)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 0,2 (95 % CI: 0,09; 0,48)	Stor merværdi	Stor merværdi
Bivirkninger	Andel patienter, der oplever en eller flere alvorlige bivirkninger (5 %-point)  Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil	Kritisk	4,0 (95 % CI:-8,2; 46,5)	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,31 (95 % CI: 0,37; 4,58)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Vedvarende sygdomsforværring	Gennemsnitlig ændring på EDSS-score (0,2 point pr. år)	Kritisk	-0,35 (95 % CI:-0,81; 0,10)	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,34 (95 % CI: 0,14; 0,82)	Moderat merværdi	Kan ikke kategoriseres
Synsskarphed	Kurtzke Functional System (KFS) visual score  [Snellen-tavle (0,2 point pr. år)]	Vigtig	0,147 (95 % CI: -0,40; 0,69)	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring på SF-36 (0,5 SD)	Vigtig	SF-36 MCS: 5,10 (95 % CI: -0,36; 10,57)  SF-36 PCS: -0,07 (95 % CI: -3,32; 3,19)	Kan ikke kategoriseres	-	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		Meget lav					



### Årlig attackrate

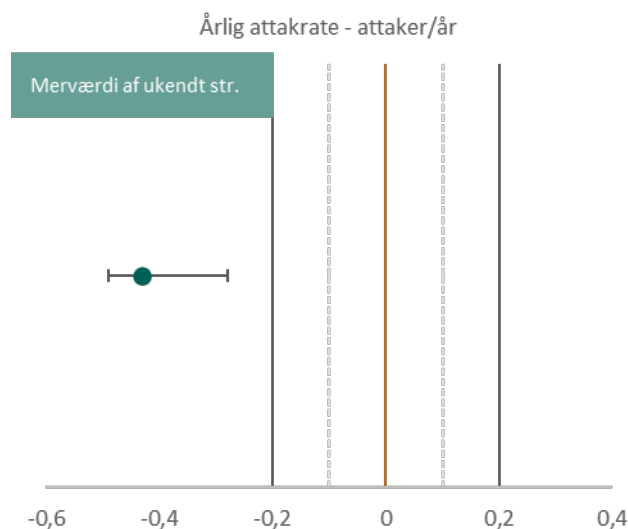
Som beskrevet i protokollen er effektmålet årlig attackrate kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, da patienter med NMOSD ofte kan have relativt mange angreb, som kan medføre varig funktionsnedsættelse.

Et angreb defineres som nye eller forværring af eksisterende symptomer af mere end 24 timers varighed i fravær af feber eller infektion, forudgået af en stabil neurologisk tilstand i minimum 30 dage. Symptomerne skal desuden kunne tilskrives sygdommen og skal være ledsaget af objektiv neurologisk forværring [8,9]. Den mindste klinisk relevante forskel er 0,2 angreb pr. patient om året.

Det kliniske studie af satralizumab var designet som et "time-to-event"-studie med første protokol-definerede angreb som primært endepunkt. Årlig attackrate blev beregnet på baggrund af det samlede antal angreb, som patienterne oplevede i hver behandlingsarm.

I SAKuraSTAR oplevede 9 ud af 41 patienter behandlet med satralizumab og 13 ud af 23 patienter behandlet med placebo et angreb. Ujusterede attackrater for satralizumab var 0,12 (95 % CI: 0,05; 0,22) og for placebo 0,52 (95 % CI: 0,28; 0,88). Attackrate justeret for tidligere modtaget behandling, og hvorvidt sidste angreb for et debuterede angreb eller et relaps, var henholdsvis 0,11 (95 % CI: 0,06; 0,21) og 0,53 (95 % CI: 0,31; 0,93).

Fagudvalget bemærker, at den årlige attackrate var væsentlig lavere i placebo-armen under studiet end den årlige attackrate hos patienterne ved baseline (ca. 1 angreb/år)



Figur 1. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for årlig attackrate. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.





Den absolutte forskel er vist i figuren ovenfor.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel er -0,43 (95 % CI: -0,49; -0,28) attacker pr. år og afspejler en klinisk relevant effektforskel. Derfor er den foreløbige værdi af satralizumabs merværdi af ukendt størrelse vedr. årlig attackrate.

Baseret på den relative effektforskel, som er en RR 0,20 (0,09; 0,48), har satralizumab foreløbigt en stor merværdi vedrørende årlig attackrate.

Samlet har satralizumab en stor merværdi på effektmålet årlig attackrate.

### Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger et kritisk effektmål, da det belyser, hvor godt patienterne tolererer satralizumab sammenlignet med komparator. Fagudvalget ønskede både en kvantitativ opgørelse opgjort som antal patienter, der oplevede en eller flere alvorlige bivirkninger og en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for satralizumab.

Ansøger har indleveret data for alvorlige uønskede hændelser relateret til behandlingen i SAKuraSTAR for patienter med AQP4-IgG. I satralizumab-armen oplevede syv patienter en alvorlig uønsket hændelse (7/41; 17,1 %), mens 3 patienter i placebo-armen oplevede alvorlige uønskede hændelser (3/23, 13 %). Det giver en absolut forskel på 4,1 %, hvilket er lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point fastsat i protokollen til vurdering af satralizumab til NMOSD.

Fagudvalget vurderer, at der i det kliniske studie af satralizumab til NMOSD ikke ses en kvantitativ forskel i alvorlige uønskede hændelser mellem satralizumab og placebo. Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget fra det kliniske studie af satralizumab til NMOSD er meget lille, og lægger i stedet vægt den kvalitative gennemgang af satralizumabs bivirkningsprofil.

### Gennemgang af bivirkningsprofil

De hyppigst indberettede bivirkninger var: hovedpine (19,2 %), artralgi (13,5 %), nedsat antal hvide blodlegemer (13,5 %), hyperlipidæmi (13,5 %) og injektionsrelaterede reaktioner (12,5 %).

**Tabel 4. Oversigt over uønskede hændelser i SAKuraSTAR**

	Placebo (n=23; 26.8 PY)			Satralizumab (n=41; 80.4 PY)		
	No. of patients (%)	No. of AEs	AEs/ 100PY (95% CI)	No. of patients (%)	No. of AEs	AEs/ 100PY (95% CI)
AEs	16 (69.6)	139	519.7 (436.9–613.6)	36 (87.7)	354	440.5 (395.8–488.9)



Placebo (n=23; 26.8 PY)		Satralizumab (n=41; 80.4 PY)				
Serious AEs	3 (13.0)	3	11.2 (2.3–32.8)	7 (17.1)	14	17.4 (9.5–29.2)
Infections	10 (43.5)	42	157.0 (113.2–212.3)	22 (53.7)	75	93.3 (73.4–117.0)
Serious infections	1 (4.3)	1	3.7 (0.1–20.8)	4 (9.8)	4	5.0 (1.4–12.7)

*Beskrivelse af udvalgte uønskede hændelser ved behandling med satralizumab som monoterapi (SAkuraSTAR) eller kombination med anden immunsuppressiva (SAkuraSKY). (ud fra EPAR/SmPC)*

#### *Infektioner*

Hyppigheden af infektioner var højere i begge behandlingsarme, med en lidt højere forekomst i gruppen af patienter behandlet med satralizumab i kombination med immunsuppressiva (68,3 % vs. 61,9 %) og satralizumab som monoterapi (54 % vs. 43,8 %). En højere andel af patienter rapporterede alvorlige infektiøse bivirkninger i satralizumab-behandlingsarmen (9,5 %) sammenlignet med placebo (3,1 %) i SAkuraSTAR-studiet, og der var her tale om nedre luftvejsinfektioner (bronkitis, pneumoni og lungesepsis).

#### *Injektionsrelaterede reaktioner*

Injektionsrelaterede reaktioner (IRR) indberettet hos patienter behandlet med satralizumab var overvejende lette til moderate og opstod hyppigst inden for 24 timer efter injektion. De mest almindelige indberettede systemiske symptomer var diarré og hovedpine. De mest almindelige indberettede reaktioner fra injektionsstedet var rødme, erytem, pruritus, udslæt og smerte.

#### *Neutrofile granulocytter*

Hos 31,7 % af patienterne behandlet med satralizumab faldt antallet af neutrofilocytter (som monoterapi eller i kombination med immunsuppressiva) sammenlignet med 21,6 % af patienterne behandlet med placebo (eller placebo plus immunsuppressiva). Størstedelen af tilfældene af fald i neutrofilocytter var forbigående eller sporadiske.

#### *Leverpåvirkning*

I den dobbeltblindede behandlingsperiode forekom der stigninger i ALAT eller ASAT hos henholdsvis 27,9 % og 18,3 % af patienterne behandlet med satralizumab (som monoterapi eller i kombination med immunsuppressiva), sammenlignet med 12,2 % og



13,5 % af patienterne behandlet med placebo (eller placebo plus immunsuppressiva). Størstedelen af stigningerne var mindre end 3 x øverste referencegrænse, forbigående og afhjulpet uden afbrydelse af behandling med satralizumab. Der forekom stigninger i ALAT eller ASAT > 3 x øverste referenceværdi hos henholdsvis 2,9 % og 1,9 % af patienterne behandlet med satralizumab (som monoterapi eller i kombination med immunsuppressiva). Stigningerne var ikke forbundet med stigninger i total bilirubin. Der forekom stigninger i ALAT over 5 x øverste referenceværdi hos én (1 %) patient, fire uger efter påbegyndelse af behandling med satralizumab i kombination med IST; værdien normaliseredes efter seponering, og behandlingen med satralizumab blev ikke genoptaget hos denne patient.

#### *Kropsvægt*

Der blev observeret en stigning i kropsvægten  $\geq 15$  % fra baseline hos 3,8 % af patienterne i behandling med satralizumab (monoterapi eller i kombination med immunsuppressiva) sammenlignet med 2,7 % af patienterne, som modtog placebo (eller plus immunsuppressiva).

#### *Lipidparametre*

10,6 % af patienterne behandlet med satralizumab (som monoterapi eller i kombination med immunsuppressiva) havde stigninger i total kolesterol over 7,75 mmol/l sammenlignet med 1,4 % af patienterne behandlet med placebo (eller placebo plus IST); 20,2 % af patienterne behandlet med satralizumab oplevede stigningerne i triglycerider over 3,42 mmol/l sammenlignet med 10,8 % af patienterne behandlet med placebo.

### **Perspektivering ift. andre kendte IL-6-receptorantistoffer**

#### *Tocilizumab*

Tocilizumab er indiceret til patienter med svær til moderat reumatoid artrit i kombination med methotrexat, og derfor bør der tages højde for, at disse patienter ofte modtager anden immunsupprimerende behandling i kombination med tocilizumab. De hyppigst indberettede bivirkninger for tocilizumab i sikkerhedspopulationen var øvre luftvejsinfektioner, nasopharyngitis, hovedpine, hypertension og forhøjet ALAT. De alvorligste bivirkninger var svære infektioner, komplikationer ved diverticulitis og overfølsomhedsreaktioner (ref.: smPC)

#### *Sarilumab*

Sarilumab er ligesom tocilizumab indiceret til reumatoid artrit, og de hyppigst observerede bivirkninger med sarilumab i kliniske studier var neutropeni, forhøjet ALAT, erytem ved injektionsstedet, øvre luftvejsinfektioner og urinvejsinfektioner. De mest almindelige alvorlige bivirkninger var infektioner. De hyppigst rapporterede infektioner (5 % -7 % af patienterne) var øvre luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner og nasopharyngitis. De hyppigst observerede alvorlige infektioner omfattede pneumoni og cellulitis. Der er rapporteret tilfælde af opportunistiske infektioner.



I en langtidssikkerhedspopulation med tocilizumab i kombination sygdomsmodificerende lægemidler til kronisk leddegigt var hyppigheden af infektioner og alvorlige infektioner henholdsvis 57,3 og 3,4 hændelser pr. 100 patientår (ref.: smPC)

#### *Konklusion*

Sikkerhedsdata for satralizumab er meget begrænset både med hensyn til antal og varighed af eksponering af satralizumab. Det vanskeliggør også identificering af uønskede hændelser ift. særlige sub-patientpopulationer. Der kan tillægges ekstra vægt på bivirkninger, der kan anses som klasseeffekter af anti-IL6-receptor-antistoffer på basis af tilgængelige, større sikkerhedsdatasæt, idet de kliniske data for satralizumab til AQP4-IgG positive NMOSD-patienter er meget begrænset. Her lægger fagudvalget særligt vægt på risikoen for infektioner og alvorlige infektioner.

Fagudvalget vurderer samlet, at værdien af satralizumab ikke kan kategoriseres sammenlignet med placebobehandling til NMOSD.

#### **Vedvarende sygdomsforværring**

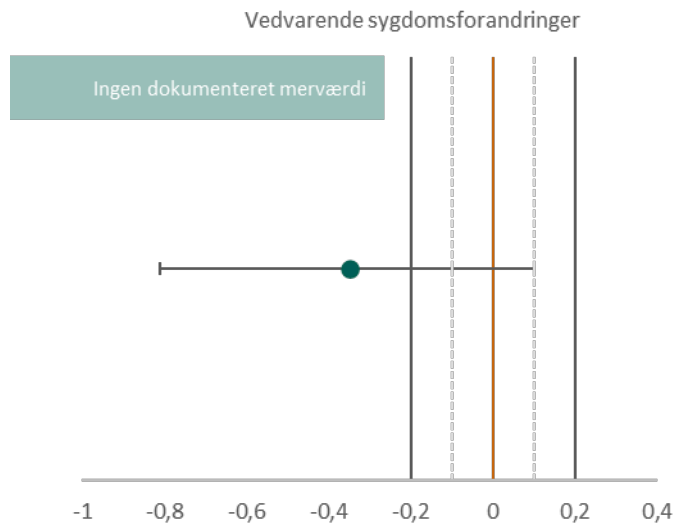
Som beskrevet i protokollen er effektmålet vedvarende sygdomsforværring, defineret som EDSS-score, et kritisk effektmål.

Expanded Disability Status Scale (EDSS) er en metode til at kvantificere sygdomsforværring i MS og NMOSD. Måleinstrumentet måler ændringer i niveau af sygdomsforværring over tid. EDSS er det instrument, der oftest bruges, både i kliniske studier og i klinikken. EDSS-skalaen går fra 0 (fuld funktion) til 10 (død). Scorer mellem 0,0-3,5 defineres ved patienter, der er i stand til at gå min. 500 m uden nogen hjælp; scorer mellem 3,5-5,5 er patienter med begrænset gangdistance til under 500 m uden støtte; 6,0-6,5 er defineret ved, at patienterne kan gå, men kun med støtte; 7,0-9,5 er defineret ved ophævet gangfunktion og behov for hjælp til daglige aktiviteter.

Effektmålet ønskes opgjort som gennemsnitændring i EDSS-scoren. Den mindste klinisk relevante forskel mellem satralizumab og placebo vurderes af fagudvalget at være en score på 0,2.

I SAKuraSTAR blev vedvarende sygdomsforandringer målt ved baseline og ved 24 uger og 48 uger samt indenfor 7 dage efter et protokol-defineret attack. Da patienter kun er inkluderet i analysen ved prædefinerede tidspunkter indtil første attack, kan relaps-associeret sygdomsforværring i studiet ikke vurderes ud fra denne type analyse.

Den gennemsnitlige årlige ændring i EDSS-score efter 48 uger var -0,52 (95 % CI: -0,87; -0,16) (forbedring) hos patienter behandlet med satralizumab og -0,17 (95 % CI: -0,60; 0,27) (forbedring) hos patienter i placebo-armen. Den gennemsnitlige forskel i ændring i EDSS-score er -0,35 (95 % CI: -0,81; 0,10). Denne forskel er dog ikke statistisk signifikant, og da konfidensintervallet overlapper både en negativ og en positiv effekt af satralizumab, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres for den absolutte effektforskel.



**Figur 2. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for vedvarende sygdomsforværringer. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Den absolutte forskel er vist i figuren ovenfor.

Den relative effektforskel mellem satralizumab og placebo er udregnet med en HR på 0,446 (95 % CI: 0,14; 0,82), og giver satralizumab en moderat merværdi vedrørende sygdomsforværring.

I og med at den mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået, vurderer fagudvalget, at værdien af satralizumab sammenlignet med placebo ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Den relative effektforskel favoriserer dog satralizumab, og fagudvalget forventer, at effekten på attacker vil medføre en langsommere forværring af sygdommen. Derfor ville en længere opfølgningstid måske medføre en tydeligere effekt af satralizumab på sygdomsprogression.

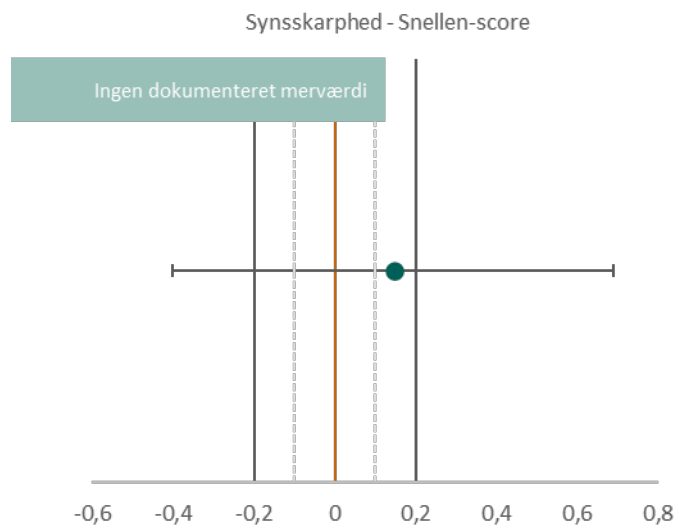
### Synsskarphed

Synsproblemer er et væsentligt symptom ved NMOSD, og derfor har fagudvalget valgt i protokollen, at synsskarphed er et vigtigt effektmål. Synsskarphed kan måles på en Snellen-tavle, og fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med "neurostatus scoring" af visuel funktion, der benyttes i dansk klinisk praksis. Ved denne scoring får patienten 0 point ved normalt syn og 6 point ved den dårligste score, der indikerer en væsentlig forværring af patientens synsevne. Patienter med en score på 6 kan dog stadig have noget af synet intakt. Denne scoring indbefatter synet på begge øjne. Neurostatus scoring af visuel funktion indgår i EDSS som et funktionelt domæne. Fagudvalget er opmærksom på, at der derved er en vis redundans mellem de to vigtige effektmål EDSS-score og synsskarphed, men vurderer, at synsskarphed er så væsentligt for patienter med NMOSD, at effektmålet skal opgøres særskilt.



Den mindste klinisk relevante forskel mellem satralizumab og placebo blev af fagudvalget vurderet at være en forskel i den gennemsnitlige ændring på 0,2 point i løbet af et år. Fagudvalget vurderede, at denne forskel er klinisk relevant, da det vil svare til, at hver femte patient i gennemsnit oplever at undgå en stigning på et point pr. år.

Ansøger har indsendt data on file fra det kliniske studie SAKuraSTAR. Patienter i satralizumab-armen havde en forbedring på -0,18 point (95 % CI, -0,66; 0,31) efter 48 uger, mens forbedringen var -0,32 point (95 % CI: -0,87; 0,23) i placebo-armen.



**Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for synsskarphed. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.**

Punktestimatet for den absolutte effektforskel 0,15 (95 % CI: -0,40; 0,69). Da konfidensintervallet overlapper både en negativ og en positiv effekt af satralizumab, kan den foreløbige merværdi ikke kategoriseres for den absolutte effektforskel.

Der er ikke indleveret data for den relative effektforskel.

Fagudvalget vurderer, at værdien af satralizumab sammenlignet med placebo ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder på effektmålet synsskarphed.

### Livskvalitet

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med det generiske instrument SF-36.

Fagudvalget har tidligere benyttet Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) til vurderinger af MS-lægemidler, da det er et sygdomsspecifikt og valideret mål for livskvalitet, der inkluderer selvrapporterede subjektive indikatorer for fysisk, emotionel og social funktionalitet og trivsel [13,14]. MSQOL-54 bygger på SF-36, og da det ikke er valideret i NMOSD, har fagudvalget valgt det generiske instrument. For helbredsrelateret livskvalitet anvendes ofte en mindste klinisk relevant forskel på 0,5 standarddeviationer



(SD), og fagudvalget har derfor valgt at anvende en ændring på 0,5 SD som mindste klinisk relevante forskel [16,17].

Ansøger har indleveret *data on file* for SF-36 opdelt i: *mental component score* (MCS) og *physical component score* (PCS).

Efter 48 uger var den gennemsnitlige ændring fra baseline i MCS-score 5,58 (95 % CI: 1,82; 9,34) i satralizumab-armen og 0,48 (95 % CI: -4,48; 5,44) i placeboarmen. Forskellen mellem armene er 5,10 (95 % CI: -0,36; 10,57). Punkttestimatet overstiger mindste klinisk relevante forskel, men konfidensintervallet inkluderer 0, og derfor viser analysen ingen statistisk signifikante forskelle mellem behandlingsarmene i studiet.

Den gennemsnitlige ændring fra baseline i PCS-score var 5,37 (95 % CI: 2,70; 8,03) i satralizumab-armen og 5,43 (95 % CI: -3,32; 3,19) i placebo-armen. Forskellen mellem armene er -0,07 (95 % CI: -0,23; 0,34). Punkttestimatet overstiger ikke mindste klinisk relevante forskel, og konfidensintervallet inkluderer 0, og derfor viser analysen ingen statistisk signifikante forskelle mellem studiebehandlingsarme.

Værdien af satralizumab kan ikke kategoriseres ud fra Medicinrådets metoder på effektmålet livskvalitet. Fagudvalget bemærker dog, at konfidensintervallet for den gennemsnitlige forskel i mental livskvalitet (*mental component score*) fra -0,4 til 10,6 mere tyder på en positiv effekt af satralizumab end en negativ effekt, og at en negativ effekt med 95 % sandsynlighed i så fald ville være lille.

#### Perspektivering: Effekter af andre lægemidler

Fagudvalget har kendskab til mindre studier, der undersøger effekten af rituximab og azathioprin til patienter med NMOSD. I et iransk studie blev 86 patienter med NMOSD randomiseret til rituximab eller azathioprin [11]. De fleste resultater i artiklen er rapporteret for de 68 patienter, som gennemførte studiet, der varede 1 år. Ud af 33 patienter, som blev behandlet med azathioprin i et år, oplevede 19 patienter ingen attackter. Det samme var tilfældet for 26 patienter ud af de 35, som i 1 år blev behandlet med rituximab. Fagudvalget gør opmærksom på, at der er mange usikkerheder forbundet med studiet, som vanskeliggør en sammenligning med studiet af satralizumab. Blandt andet var de to arme i studiet signifikant forskellige på flere karakteristika, og kun lidt under halvdelen af patienterne var positive for AQP4-antistoffer.

I et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet studie af rituximab i Japan blev 19 patienter randomiseret til rituximab og 19 til placebo [12]. Alle patienter var positive for AQP4-antistoffer og blev fulgt i 72 uger. Ingen af patienterne behandlet med rituximab oplevede attackter, men 3 forlod studiet (tilbagetrækning af samtykke, uønsket hændelse og en patient, som fik et kontraindiceret lægemiddel). I placebogruppen havde 7 patienter attackter.

I et fransk retrospektivt kohortestudie, hvor patienterne blev behandlet med rituximab, mycophenolate eller azathioprin, havde 86 % af patienterne ingen attackter i det første år, og 72 % havde ingen attackter i 3 år [13].

De kliniske studier er små og forbundet med væsentlige usikkerheder, men fagudvalget vurderer samlet set, at de behandlinger, der anvendes i dansk klinisk praksis, har effekt



på at forebygge angreb hos patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer. Behandlingerne kan også være forbundet med uønskede hændelser – ofte relateret til, at virkningsmekanismen er immunsuppression. Resultaterne af studierne er i overensstemmelse med fagudvalgets kliniske erfaring. Der er ikke datagrundlag til at sammenligne effekterne af de andre lægemidler med satralizumab i en kvantitativ analyse.

### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at værdien af satralizumab sammenlignet med placebo til patienter med NMOSD ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets metoder. Datagrundlaget er en direkte sammenligning med en prædefineret subpopulation af 64 AQP4-IgG positive patienter. Det kliniske studie var designet som et *time-to-event*-studie med første angreb som event, og da patienterne ikke blev fulgt efter første angreb, er vurderingen af flere effektmål forbundet med stor usikkerhed.

Der er en stor merværdi af satralizumab på effektmålet årlig angrebsrate. På baggrund af det indsendte datagrundlag og designet af det kliniske studie kan værdien på effektmålene sygdomsprogression og synskarphed ikke kategoriseres, og for livskvalitet er der indleveret data, som er opgjort anderledes end ønsket i protokollen, men som dog tyder på en bedre effekt af satralizumab end placebo.

Hvad angår sikkerhed, vurderer fagudvalget, at der er risiko for flere og alvorligere bivirkninger forbundet med satralizumab end med placebo. Der er meget begrænsede sikkerhedsdata for satralizumab, men fagudvalget har perspektiveret ud fra andre kendte IL-6-hæmmere. Den væsentligste bekymring er alvorlige infektioner. Samlet set finder fagudvalget, at hyppigheden af alvorlige bivirkninger forekommer nogenlunde tilsvarende, hvad der er kendt for lægemidler til andenlinjebehandling af angrebsvis multipel sklerose, men at der er stor usikkerhed forbundet med vurdering af især bivirkningerne.

Fagudvalget finder det sandsynliggjort, at satralizumab har en bedre effekt, især på angreb, sammenlignet med placebo.

Fagudvalget mener samlet set, at satralizumab er et bedre alternativ for patienterne end ingen behandling.

Fagudvalget bemærker, at andre immunsupprimerende lægemidler også formodes at have en effekt på at forhindre eller forsinke angreb hos patienter med NMOSD, og at de også kan medføre bivirkninger. Fagudvalget har erfaring med disse lægemidler og håndtering af bivirkningerne. Det er på baggrund af data ikke muligt at vurdere, om satralizumab er et bedre, ligeværdigt eller dårligere behandlingsalternativ end disse.





## 6. Andre overvejelser

Fagudvalget pointerede i protokollen, at sammenligningen med placebo ikke er retvisende. Derfor har fagudvalget i et perspektiverende afsnit belyst effekten af andre lægemidler, der benyttes til behandling af NMOSD i Danmark. Dette afsnit er indsat ovenfor, da perspektiveringens indgår i fagudvalgets konklusion.

Medicinerådet er opmærksom på, at EMA har angivet, at satralizumab kan benyttes både som monoterapi og i kombination med immunsupprimerende behandlinger.

Medicinerådet ønskede i protokollen, at ansøger redegjorde for anvendelsen af satralizumab i kombination med anden immunsupprimerende behandling. Ansøger har vedlagt SAKuraSKY studiet, hvor effekten af satralizumab er sammenlignet i kombination med immunsupprimerende behandling overfor placebo. Medicinerådet vurderer ikke, populationen af patienter, som får kombinationsbehandling, er relevant i forhold til dansk klinisk praksis, men at resultaterne i studiet ikke afviger væsentligt fra resultaterne i SAKuraSTAR angående effekt og bivirkninger af satralizumab.

Til sidst har Medicinerådet anmodet ansøger om at redegøre for, i hvor høj grad satralizumab ligner lægemidlerne tocilizumab og sarilumab, som ligeledes er interleukin 6-hæmmere. Ansøger har ikke lavet en nogen sammenligning, men Medicinerådet har valgt at perspektivere afsnittet vedr. bivirkninger ift. andre velkendte IL-6 receptorantistoffer; tocilizumab og sarilumab. Det indgår i fagudvalgets overordnede vurdering af sikkerheden for satralizumab.

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. Referencer

1. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology*. 2018;91(24):E2265–75.
2. Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, Havrdova EK, Alroughani R, Terzi M, et al. Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG+ neuromyelitis optica spectrum disorder. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;38(November 2019):101868.
3. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9(1):14.
4. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. 2019;19(2):169–76.
5. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nature reviews Neurology*. 2014;10(9):493–506.
6. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology* [internet]. 2018;91(24):e2265–75. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30413632>
7. Barros PO, Cassano T, Hygino J, Ferreira TB, Centurião N, Kasahara TM, et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clinical and experimental immunology*. 2016;183(3):480–9.
8. Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, Yonekawa T, Yamasaki R, Matsuse D, et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PloS one*. 2013;8(4):e61835.
9. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(12):1051–60.
10. Reichert JM. Antibodies to watch in 2017. *mAbs*. 9(2):167–81.
11. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Journal of neurology*. 2017;264(9):2003–9.



12. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(4):298–306.
13. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Journal of neurology*. 2017;264(9):2003–9.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende Multipel sklerose

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lars Kristian Storr Overlæge, speciallæge i neurologi	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Dansk Neurologisk Selskab
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Regionen ser sig repræsenteret af øvrige medlemmer og ønsker derfor ikke at udpege yderligere et medlem</i>	Region Midtjylland
Thor Petersen Overlæge	Region Syddanmark
<i>Udpegning i gang</i>	Region Sjælland
Matthias Kant Overlæge	Udpeget af formanden
Jeppe Romme Christensen Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Hilde Omestad Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Freja Karuna Hemmingsen Sørup 1. reservelæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Sclerosebehandlingsregistret
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Dansk Neurologisk Selskab
Marie Lynning Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Malene Krüger Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter



### Sammensætning af fagudvalg

Tidligere medlemmer,  
som har bidraget til arbejdet

Udpeget af

Said Nasim Ashna  
Overlæge

Region Sjælland

Elisabeth Penninga  
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



# 10. Versionslog

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23.02.2022	Godkendt af Medicinrådet.



# 11. Bilag

## Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

**Table 5. Vurdering af risiko for bias i SakuraSTAR NCT02073279**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Randomisering computer-genereret af 3. part.
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Allokering til interventionsgruppe dobbelt-blindet.
Manglende data for effektmål	Lav	Missing blev imputeret ved <i>baseline-observation-carried-forward</i> metode. Sensitivitetsanalyser for <i>key secondary</i> effektestimater blev foretaget.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Attaker i studiet var protokoldefineret og vurderet af en <i>clinical endpoint committee</i> .
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De prædefinerede effektmål passer med de rapporterede effektmål.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Lav	



## Bilag 2: GRADE

### Klinisk spørgsmål 1 – satralizumab sammenlignet med placebo til behandling af patienter med NMOSD

Table 6. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Satralizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Årlig attackrate												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Ingen	Ingen	41	23	RR: 0,2 (95 % CI: 0,09; 0,48)	-0,43 (95 % CI: - 0,49; - 0,28)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Bivirkninger												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	41	23	RR: 1,31 (95 % CI: 0,37; 4,58)	4,0 (95 % CI: -8,2; 46,5)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Vedvarende sygdomsforværring												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	37	14	HR: 0,34 (95 % CI: 0,14; 0,82)	-0,35 (95 % CI: -0,81; 0,10)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK





Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Satralizumab	Placebo	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Synsskarphe												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	37	14		0,147 (95 % CI: -0,40; 0,69)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Livskvalitet												
1	RCT	Ingen	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig <sup>b</sup>	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	37	14		SF-36 MCS: 5,10 (95 % CI: -0,36; 10,57) SF-36 PCS: -0,07 (95 % CI: -3,32; 3,19)		Vigtig
Kvalitet af den samlede evidens			MEGET LAV <sup>d</sup>									

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der er indirekthed i forhold til en dansk patientpopulation.

<sup>c</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse.

<sup>d</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.