



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Sutimlimab

Vom 15. Juni 2023

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 4 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 11 |
| 4. | Verfahrensablauf | 11 |
| 5. | Beschluss | 13 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 23 |
| B. | Bewertungsverfahren | 24 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 24 |
| 2. | Bewertungsentscheidung..... | 24 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..... | 25 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 26 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 30 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 31 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 31 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens | 32 |
| 5.1 | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH..... | 32 |
| 5.2 | Stellungnahme des vfa | 72 |
| 5.3 | Stellungnahme der Universität Ulm | 77 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5.4 | Stellungnahme der DGHO | 87 |
| D. | Anlagen | 99 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 99 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sutimlimab am 1. Januar 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 19. Dezember 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sutimlimab nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sutimlimab (Enjaymo) gemäß Fachinformation

Enjaymo ist indiziert zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sutimlimab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der beiden pivotalen, Phase III Studien CADENZA und CARDINAL vorgelegt. Beide Studien sind abgeschlossen.

CADENZA

Bei der Studie CADENZA handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer primären CAD und einem Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dl, die eines oder mehrere der folgenden CAD-bezogenen Anzeichen oder Symptome während drei Monaten vor Baseline zeigten: Symptomatische Anämie (definiert durch: Fatigue, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Benommenheit, Schmerzen in der Brust), Akrozyanose, Raynaud-Syndrom, Hämoglobinurie, beeinträchtigende Kreislaufsymptome, gravierendes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose). Impfungen gegen bekapselte bakterielle Erreger (*Neisseria meningitidis*, *Meningococcus* vom Serotyp B, *Haemophilus influenzae* und *Streptokokkus pneumoniae*) innerhalb von fünf Jahren vor Einschluss waren zur Studienteilnahme erforderlich. Patientinnen und Patienten, die eine Bluttransfusion innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening oder mehr als eine Bluttransfusion innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening erhalten hatten, waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Die Studie CADENZA untergliederte sich in zwei Teile (A und B). Für Teil A der Studie wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder in den Interventionsarm (Sutimlimab; N = 22) oder den Kontrollarm (Placebo; N = 20) unstratifiziert randomisiert. Nach Abschluss einer 26-wöchigen randomisiert kontrollierten Phase war ein Übergang in Teil B zu einer offenen Erweiterungsphase möglich, im Rahmen derer die Teilnehmer aus dem Kontrollarm in den Behandlungsarm wechseln und für 12 Monate mit Sutimlimab behandelt werden konnten.

Primärer Endpunkt der Studie war das Therapieansprechen, weitere Endpunkte wurden zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

CARDINAL

Bei der Studie CARDINAL handelt es sich um eine multizentrische, einarmige Studie.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose einer primären CAD und einem Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dl, die eines oder mehrere der folgenden

CAD-bezogenen Anzeichen oder Symptome während drei Monaten vor Baseline zeigten: Symptomatische Anämie (definiert durch: Fatigue, Schwäche, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Benommenheit, Schmerzen in der Brust), Akrozyanose, Raynaud-Syndrom, Hämoglobinurie, beeinträchtigende Kreislaufsymptome, gravierendes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose). Zur Studienteilnahme war zudem mindestens eine dokumentierte Bluttransfusion innerhalb von sechs Monaten vor Einschluss erforderlich. Impfungen gegen bekapselte bakterielle Erreger (*Neisseria meningitidis*, *Meningococcus* vom Serotyp B, *Haemophilus influenzae* und *Streptokokkus pneumoniae*) innerhalb von fünf Jahren vor Studienteilnahme waren ebenfalls Einschlusskriterium.

Die Studie CARDINAL untergliederte sich ebenfalls in zwei Teile (A und B). Teil A der Studie bestand aus einer 26-wöchigen Behandlungsphase gefolgt von Teil B mit einer zweijährigen Anschlussbehandlungsphase.

Primärer Endpunkt der Studie (Teil A) war das Therapieansprechen, weitere Endpunkte wurden zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Bewertungsgrundlage

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sutimlimab wird der randomisiert kontrollierte Teil der Studie CADENZA (Teil A) herangezogen, da es sich hierbei um kontrollierte Daten handelt, die vergleichende Aussagen erlauben und die gegenüber den unkontrollierten Daten der CARDINAL Studie einer höheren Evidenzstufe zuzuordnen sind. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in der Studie CARDINAL bezüglich Patienten mit Bluttransfusion in der jüngeren Krankengeschichte eine andere Population untersucht wurde als in der Studie CADENZA, wird die Studie CARDINAL allerdings ergänzend dargestellt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CADENZA nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Im Rahmen des Teil A ist in keinem Studienarm ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Gesundheitszustand

In der Studie CADENZA wurde der von den Patientinnen und Patienten berichtete Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L erfasst.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fatigue

Daten zur Fatigue wurden in der Studie CADENZA anhand des FACIT-Fatigue Fragebogens erhoben.

Es zeigt sich in der mittleren Veränderung von Baseline zum Behandlungsbewertungszeitpunkt (TAT; Woche 23, 25 und 26) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sutimlimab. Der Anteil fehlender Werte zum TAT beträgt 14 % im Sutimlimab-Arm und 0 % im Vergleichsarm. Auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen.

Thromboembolische Ereignisse

In der Studie CADENZA trat im Interventionsarm ein thromboembolisches Ereignis auf; im Kontrollarm keines. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CADENZA mittels des Short-Form 12 Health Survey (SF-12) erhoben.

Es zeigt sich dabei weder für den psychischen Summenscore (MCS) noch für den körperlichen Summenscore (PCS) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patientinnen und Patienten des Interventions- und Kontrollarms haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse

Im Detail zeigen sich auch bei den UE von besonderem Interesse, für die der pharmazeutische Unternehmer p-Werte vorgelegt hat, keine statistisch signifikanten oder relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ist einschränkend zu berücksichtigen, dass der pharmazeutische Unternehmer zur Studie CADENZA für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen lediglich für die Gesamtraten und für einen Teil der UE von besonderem Interesse p-Werte vorgelegt hat. Effektschätzer und zugehörige Konfidenzintervalle wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht berichtet.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Erwachsenen mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD) liegen Ergebnisse der Studien CADENZA und CARDINAL vor. Die vorliegende Bewertung basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Teil A der Studie CADENZA, in dem Sutimlimab mit Placebo verglichen wurde.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ist in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Gesundheitszustand, zur Fatigue und zu thromboembolischen Ereignissen vor. Dabei zeigt sich für den Endpunkt Fatigue ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zum Vorteil von Sutimlimab. Vor dem Hintergrund, dass die Fatigue eines der Hauptsymptome der Kälteagglutinin-Krankheit darstellt, wird dieser Effekt als ein für die Patientinnen und Patienten bedeutsamer Vorteil erachtet.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum SF-12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch bei den Nebenwirkungen liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Sutimlimab und Placebo vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht dem Vorteil beim Endpunkt Fatigue kein Nachteil gegenüber. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Erwachsenen mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD) als gering ein.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Teil A der Studie CADENZA.

Limitationen bezüglich des Verzerrungspotentials auf Studienebene ergeben sich daraus, dass in der Studie CADENZA Behandlungsentscheidungen (z.B. zu Erythrozytenkonzentraten) unter anderem auf Basis der Hb-Werte getroffen wurden. Eine Entblindung des behandelnden Studienpersonals durch Kenntnis der Hb-Werte, die unter Sutimlimab erhöht waren, kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten, insbesondere auch diejenigen zum Endpunkt Fatigue, aufgrund hoher und zwischen den Studienarmen differentiell großer Anteile fehlender Werte in der Auswertung als hoch verzerrt angesehen.

Einschränkungen ergeben sich zudem dadurch, dass der pharmazeutische Unternehmer für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen keine Effektschätzer samt Konfidenzintervallen vorlegt, sondern lediglich ausgewählte p-Werte berichtet.

In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Enjaymo mit dem Wirkstoff Sutimlimab. Enjaymo wurde als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„Enjaymo ist indiziert zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen Phase III-Studien CADENZA und CARDINAL vorgelegt. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird der randomisiert kontrollierte Teil der Studie CADENZA herangezogen. Die einarmige Studie CARDINAL wird ergänzend dargestellt.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ist in keinem der beiden Studienarme der CADENZA ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Gesundheitszustand, zur Fatigue und zu thromboembolischen Ereignissen vor. Dabei zeigt sich für den Endpunkt Fatigue ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zum Vorteil von Sutimlimab.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum SF-12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch bei den Nebenwirkungen liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Sutimlimab und Placebo vor.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Sutimlimab basierend auf dem Vorteil zum Endpunkt Fatigue als gering ein.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Es wird davon ausgegangen, dass die Angaben in einer weitgehend plausiblen Größenordnung liegen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enjaymo (Wirkstoff: Sutimlimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Mai 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sutimlimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko für schwerwiegende Infektionen und Meningokokken-Infektionen.

Die Patienten sind gemäß den aktuellen Empfehlungen für Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen zu impfen, einschließlich Impfstoffen gegen Meningokokken und Streptokokken. Die Patienten sollten Auffrischungsimpfungen gemäß den lokalen Empfehlungen erhalten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|-----------------------------|------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Sutimlimab | kontinuierlich, alle 14 Tage | 26,1 | 1 | 26,1 |

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).²

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|-----------------------------|----------------------|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sutimlimab | 7500 mg | 7500 mg | 7 x 1100 mg | 26,1 | 182,7 x 1100 mg |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Sutimlimab | 6 INF | 8 541,30 € | 2,00 € | 835,20 € | 7 704,10 € |
| Abkürzungen: INF = Infusionslösung | | | | | |

Stand Lauer-Tab: 15. Mai 2023

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de>

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Sutimlimab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 19. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sutimlimab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. April 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 25. Mai 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|-----------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 28. März 2023 | Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA |
| Unterausschuss Arzneimittel | 2. Mai 2023 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 9. Mai 2023 30. Mai 2023 | Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. Juni 2023 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 15. Juni 2023 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit)**

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. Juli 2023 (BAnz 07.08.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sutimlimab wie folgt ergänzt:

Sutimlimab

Beschluss vom: 15. Juni 2023

In Kraft getreten am: 15. Juni 2023

BAnz AT 18.08.2023 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2022):

Enjaymo ist indiziert zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit hämolytischer Anämie bei Kälteagglutinin-Krankheit

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Sutimlimab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹

Erwachsene mit hämolytischer Anämie bei Kälteagglutinin-Krankheit

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|--|
| Mortalität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Morbidität | ↑ | Vorteil im Endpunkt Fatigue. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Nebenwirkungen | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

Studie CADENZA

- randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie
- Teil A: 26-wöchiger Vergleich von Sutimlimab vs. Placebo
- Population: Patienten mit primärer CAD ohne Bluttransfusion in der jüngeren Krankengeschichte

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 3. April 2023) und dem Amendment zur Dossierbewertung, sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

| Endpunkt | Sutimlimab | | Placebo | | Intervention vs. Kontrolle |
|-------------------|------------|---|---------|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a |
| Todesfälle | | | | | |
| | 22 | 0 (0) | 20 | 0 (0) | - |

Morbidität

| Endpunkt | Sutimlimab | | | | Placebo | | | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|------------|---|-------------------------|---|--|---------------|-------------------------|--------------|--|
| | Baseline | | Veränderung zu Baseline | | Baseline | | Veränderung zu Baseline | | Mittelwert-differenz [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95 % KI] |
| | N | MW (SD) | N | LS Mean (SE) | N | MW (SD) | N | LS Mean (SE) | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)^{b,c} | | | | | | | | | |
| | 22 | 61,18 (19,48) | 18 | 13,29 (3,77) | 20 | 65,95 (18,79) | 18 | 2,54 (3,77) | 10,75 [-0,09; 21,60] 0,052 |
| Fatigue (FACIT-Fatigue)^{d,e,f} | | | | | | | | | |
| | 22 | 31,67 (12,80) | 19 | 10,89 (1,82) | 20 | 32,99 (10,95) | 20 | 0,76 (1,81) | 10,13 [4,97; 15,29] < 0,001 1,18 [0,52; 1,84] |
| Endpunkt | Sutimlimab | | Placebo | | Intervention vs. Kontrolle | | | | |
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a | | | | |
| - Thromboembolische Ereignisse | | | | | | | | | |
| | 22 | 1 (4,5) | 20 | 0 (0) | - | | | | |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Sutimlimab | | Placebo | | Intervention vs. Kontrolle |
|----------|------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------------------------|
| | Baseline | Veränderung zu Baseline | Baseline | Veränderung zu Baseline | Mittelwert-differenz |

| | N | MW (SD) | N | LS Mean (SE) | N | MW (SD) | N | LS Mean (SE) | [95%-KI] p-Wert |
|----------------------------|----|----------------|----|---------------|----|---------------|----|----------------|---------------------------------|
| SF-12^{c,g} | | | | | | | | | |
| PCS | 21 | 43,4 (6,0) | 18 | 5,5 (1,4) | 20 | 39,0 (7,7) | 18 | 1,6 (1,4) | 3,97 [-0,25; 8,20] 0,064 |
| MCS | 21 | 43,9 (10,4) | 18 | 5,65 (2,3) | 20 | 49,8 (10) | 18 | -0,48 (2,3) | 6,13 [-0,40; 12,67] 0,065 |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Sutimlimab | | Placebo | | Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^a |
|--|------------|---|---------|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) | | | | | |
| | 22 | 21 (95,5) | 20 | 20 (100) | - |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| | 22 | 3 (13,6) | 20 | 1 (5,0) | k. A. k. A. 0,499 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | | | | | |
| | 22 | 5 (22,7) | 20 | 3 (15,0) | k. A. k. A. 0,632 |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | | | | |
| | 22 | 3 (13,6) | 20 | 0 (0) | k. A. k. A. 0,175 |
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse | | | | | |
| Innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion ⁱ | 22 | 11 (50,0) | 20 | 7 (35,0) | k. A. k. A. 0,358 |
| Herzerkrankungen | 22 | 1 (4,5) | 20 | 1 (5,0) | k. A. k. A. 1,0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 22 | 0 (0) | 20 | 1 (5,0) | k. A. k. A. k. A. |

| Endpunkt | Sutimlimab | | Placebo | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|------------|---|---------|---|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | RR [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^a |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 22 | 3 (13,6) | 20 | 2 (10,0) | k. A. k. A. 0,897 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 22 | 3 (13,6) | 20 | 1 (5,0) | k. A. k. A. 0,499 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 22 | 3 (13,6) | 20 | 0 (0) | k. A. k. A. 0,175 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 22 | 1 (4,5) | 20 | 1 (5,0) | k. A. k. A. 1,0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 22 | 1 (4,5) | 20 | 0 (0) | k. A. k. A. k. A. |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 22 | 1 (4,5) | 20 | 1 (5,0) | k. A. k. A. 1,0 |
| Gefäßerkrankungen | 22 | 1 (4,5) | 20 | 0 (0) | k. A. k. A. k. A. |
| Infektionen (Grad ≥ 3) | 22 | 2 (9,1) | 20 | 1 (5,0) | k. A. k. A. 0,875 |
| Schwerwiegende Infektionen | 22 | 1 (4,5) | 20 | 1 (5,0) | k. A. k. A. 1,0 |
| Hämolytischer Durchbruch | 22 | 2 (9,1) | 20 | 3 (15,0) | k. A. k. A. k. A. |
| Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen | 22 | 5 (21,7) | 20 | 3 (15,0) | k. A. k. A. 0,897 |
| ADA | 22 | 2 (9,1) | 20 | k. A. | k. A. k. A. k. A. |

Studie CARDINAL – ergänzend dargestellt

- Einarmige Phase-III-Studie
- Teil A der Studie mit 26-wöchiger Behandlungsphase, Teil B mit zweijähriger Anschlussbehandlungsphase
- Population: Patienten mit CAD, die mind. eine Bluttransfusion innerhalb der letzten 6 Monate erhalten haben

Mortalität

| Endpunkt | Sutimlimab | |
|-------------------|------------|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| Todesfälle | | |
| | 24 | 3 (12,5) |

Morbidität

| Endpunkt | Sutimlimab | |
|--|------------|---|
| | N | MW (SD) |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)^b | | |
| Baseline | 23 | 61,96 (14,67) |
| Veränderung von Baseline zu Woche 26 | 16 | 16,75 (16,90) |
| Veränderung von Baseline zu Woche 123 | 19 | 8,84 (18,8) |
| Fatigue (FACIT-Fatigue)^{d,f} | | |
| Baseline, MW (SD) | 22 | 32,50 (10,63) |
| Veränderung von Baseline zum TAT, LS Mean (SE) | 21 | 9,41 (1,85) |
| Veränderung von Baseline zu Woche 123, MW (SD) | 19 | 6,79 (11,28) |
| Endpunkt | Sutimlimab | |
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| Thromboembolische Ereignisse | | |
| | 24 | 2 (8,3) |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Sutimlimab | |
|---|------------|------------|
| | N | MW (SD) |
| SF-12^g | | |
| PCS: Baseline | 22 | 38,7 (8,7) |
| PCS: Veränderung von Baseline zu Woche 26 | 16 | 5,4 (7,6) |
| PCS: Veränderung von Baseline zu Woche 87 | 18 | 6,4 (9) |
| MCS: Baseline | 22 | 49,8 (8,2) |

| Endpunkt | Sutimlimab | |
|---|------------|------------|
| | N | MW (SD) |
| MCS: Veränderung von Baseline zu Woche 26 | 16 | 4,4 (10) |
| MCS: Veränderung von Baseline zu Woche 87 | 18 | 1,6 (10,4) |

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Sutimlimab | |
|--|------------|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) |
| Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt) | | |
| Teil A | 24 | 22 (91,7) |
| Teil B | 22 | 22 (100) |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | |
| Teil A | 24 | 7 (29,2) |
| Teil B | 22 | 12 (54,5) |
| Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) | | |
| Teil A | 24 | 7 (29,2) |
| Teil B | 22 | 15 (68,2) |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | |
| Teil A | 24 | 1 (4,2) |
| Teil B | 22 | 3 (13,6) |

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

^b Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen besseren Gesundheitszustand.

^c ANCOVA mit Veränderung von Woche 26 gegenüber Baseline als abhängige Variable, Behandlungsarm als unabhängige Variable und Baseline-Wert als Kovariate.

^d MMRM: Veränderung gegenüber Baseline war die abhängige Variable, Baseline und Visite die unabhängigen Variablen.

^e Veränderung von Baseline zum TAT, definiert als Mittelwert der Besuche in Woche 23, 25 und 26. Fehlt ein Wert bei einem dieser Termine, wird er als Durchschnitt der verfügbaren Werte berechnet, es sei denn, es liegt kein Wert aus allen 3 Terminen vor.

^f Skala 0–52. Eine höhere Punktzahl bedeutet geringere Beschwerden.

^g Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

^h Post hoc berechnet mit dem exakten Boschloo's Test für kleine Fallzahlen.

ⁱ TEAE, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion aufgetreten sind, wurden als UE von besonderem Interesse definiert. Die Listung erfolgt gemäß MedDRA-Systemorganklasse.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ADA = Anti-Drug-Antikörper; ANCOVA = Kovarianzanalyse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D-5L VAS = Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SF-12 = Short-Form 12 Health Survey; TAT = Treatment Assessment Timepoint; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit hämolytischer Anämie bei Kälteagglutinin-Krankheit

ca. 370 – 1510 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enjaymo (Wirkstoff: Sutimlimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Mai 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sutimlimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Risiko für schwerwiegende Infektionen und Meningokokken-Infektionen.

Die Patienten sind gemäß den aktuellen Empfehlungen für Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen zu impfen, einschließlich Impfstoffen gegen Meningokokken und Streptokokken. Die Patienten sollten Auffrischungsimpfungen gemäß den lokalen Empfehlungen erhalten.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit hämolytischer Anämie bei Kälteagglutinin-Krankheit

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Sutimlimab | 234 589,85 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Sutimlimab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD) eingesetzt werden können:

Erwachsene mit hämolytischer Anämie bei Kälteagglutinin-Krankheit

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 18.08.2023 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?1&year=2023&edition=BAnz+AT+18.08.2023>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Dezember 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Sutimlimab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. Mai 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sutimlimab
- **Handelsname:** Enjaymo
- **Therapeutisches Gebiet:** Kälteagglutinin-Krankheit (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.04.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.04.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 Verfo
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-01-01-D-897)

Modul 1

(PDF 1,14 MB)

Modul 2

(PDF 383,72 kB)

Modul 3A

(PDF 1.011,90 kB)

Modul 4A

(PDF 4,67 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Die Nutzenbewertung wurde am 03.04.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,11 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 326,37 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stimmnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stimmnahme: 24.04.2023
 - Mündliche Anhörung: 02.05.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stimmnahme abgeben

Die Stimmnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stimmnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stimmnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stimmnahme ist bis zum **24.04.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stimmnahme - Sutimlimab - 2023-01-01-D-897*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stimmnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stimmnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stimmnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stimmnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stimmnahme erklärt sich der Stimmnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 02.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2023). Die Stimmnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit) - Gemeinsamer Bundesausschuss
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 2. Mai 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sutimlimab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | 20.04.2023 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 24.04.2023 |
| Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier Dr. med. Britta Höchsmann Dr. med. Sixten Körper Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm, Institut für Transfusionsmedizin der Universität Ulm | 24.04.2023 |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) | 24.04.2023 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Wimmer | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Herr Dr. Kienitz | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Frau Dr. Lampert | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Herr Dr. Schnitzer | Ja | Nein | Ja | Nein | Nein | Ja |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Herr Dr. Rasch | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Wörmann | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Herr Prof. Dr. Röth | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| | | | | | | |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum | 20.04.2023 |
| Stellungnahme zu | Sutimlimab (Enjaymo®) |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) hat am 19.12.2022 für den Wirkstoff Sutimlimab (Enjaymo®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht und nimmt Stellung zur veröffentlichten Nutzenbewertung vom 3.4.2023. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf folgende Indikation: „Enjaymo ist indiziert zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (<i>cold agglutinin disease</i>, CAD).“ (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2022)</p> <p>Sutimlimab ist als Orphan-Drug (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) anerkannt.</p> <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Teil 1: Allgemeine Anmerkungen</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zusammenfassung2. Patientenpopulation3. Therapeutischer Bedarf4. Sutimlimab zeigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit hämolytischer Anämie bei CAD5. Fazit <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>In der Nutzenbewertung von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD, lässt sich für Sutimlimab durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse aus Sicht von Sanofi ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Folgende Argumente auf Basis der pivotalen Phase III-Studien CADENZA und CARDINAL sind hierfür zu nennen (Bioverativ USA, Inc. 2019, 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den Morbiditätsendpunkt Therapieansprechen, der in beiden Studien den primären Studienendpunkt darstellt, zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung unter der Behandlung mit Sutimlimab gegenüber Placebo (Studie CADENZA: Anteil der Patienten mit Therapieansprechen unter Sutimlimab 72,7 % vs. Placebo 15 %; RR = 4,85; 95 %-KI [1,66; 14,19]) bzw. eine Verbesserung gegenüber Baseline (Studie CARDINAL: Anteil der Patienten mit Therapieansprechen unter Sutimlimab 54,3 %). • Für den Morbiditätsendpunkt Functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)-<i>Fatigue</i> Skala konnten eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Placebo (Studie CADENZA: LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline Sutimlimab 10,83 Punkte vs. Placebo 1,91 Punkte; LS-Mean des Behandlungsunterschieds 8,93; 95 %-KI [4,00; 13,85]; p-Wert <0,001; Hedges'g 0,912 [0,2487; 1,5751]) bzw. eine Verbesserung gegenüber Baseline (Studie CARDINAL: LS-Mean des Anstiegs gegenüber Baseline Sutimlimab 10,85 Punkte) gezeigt werden. Für die Studie CADENZA werden mit | <p>Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>dieser Stellungnahme (siehe unten Tabelle 1) weitere Auswertungen zum Endpunkt FACIT-<i>Fatigue</i> Skala eingereicht, die die bisherigen Ergebnisse bestätigen.</p> <ul style="list-style-type: none">• In Bezug auf den Morbiditätspunkt EuroQol-5D visual analogue scale (EQ-5D VAS) sowie den Endpunkten der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Short form survey</i> [SF]-12, <i>Patient's global impression of change</i> [PGIC] und <i>Patient's global impression of severity</i> [PGIS]) und Sicherheit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch insbesondere hinsichtlich der EQ-5D VAS sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine numerische Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Sutimlimab in beiden Studien. <p>Insgesamt stellt der <i>first-in-class</i> C1-Komplementinhibitor Sutimlimab für die Behandlung der hämolytischen Anämie bei Erwachsenen mit CAD eine sehr wirksame und sichere Therapie dar. Die Wirkung tritt dabei schnell ein und bleibt langfristig und dauerhaft erhalten.</p> | |
| <p>2. Patientenpopulation</p> <p>Die CAD gehört zu den autoimmunhämolytischen Anämien. Bei der CAD handelt es sich um eine sehr seltene Bluterkrankung. Das körpereigene Immunsystem greift die Erythrozyten an und zerstört diese (Hämolyse). Durch ständige Zerstörung der Erythrozyten kann es zu einer schweren hämolytischen Anämie kommen. Die Anämie bei CAD ist zumeist chronisch-rezidivierend und fluktuiert in ihrer Schwere erheblich über den</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Krankheitsverlauf. Obschon Kälte, die namensgebend für die Erkrankung ist, die sichtbaren Symptome der Akrozyanosen punktuell auslöst, ist der Hauptpathomechanismus der extravasalen Hämolyse in der Leber bei CAD-Patienten dauerhaft aktiv. Betroffene sind chronisch krank. Unabhängig von der Umgebungstemperatur und geografischen Region kann jederzeit eine fulminante schwere hämolytische Anämie z. B. durch akute Infekte ausgelöst werden. Auch außerhalb von krisenhaften Exazerbationen leiden Patienten mit CAD zudem dauerhaft an einer lebeenseinschränkenden chronischen <i>Fatigue</i>, die sowohl durch die Anämie (Sauerstoffunterversorgung) als auch durch die erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen ausgelöst wird. Typisch für CAD ist zudem ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall.</p> <p>Die schwere chronische hämolytische Anämie bei CAD kann lebensbedrohlich werden. In solchen Situationen kann die notfallmäßige Gabe von Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen (EKT) notwendig werden, um kurzfristig die Sauerstofftransportkapazität für Patienten zu verbessern. Über lange Zeiträume (Jahre) hinweg lässt sich nicht voraussagen, welche Patienten EKT benötigen werden und welche nicht. Grund hierfür ist die üblicherweise starke Fluktuation der Krankheitsschwere bei CAD. Typische Auslöser für schwere CAD-Exazerbationen wie akute Infekte treten unvorhersehbar auf. Darüber hinaus gibt es generell keine klare klinische Definition, wann genau EKT anhand von Hämoglobin (Hb)-Werten und Symptomen gegeben werden müssen. Über die Gabe von EKT wird stets unter Einbeziehung des Hb-Werts in einem vielschichtigen partizipativen Entscheidungsprozess patientenindividuell je nach klinischer Situation</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>entschieden. Dabei sind die Vorteile gegenüber den möglichen Risiken bzw. mögliche Alternativen abzuwägen, wobei u. a. auch die Komorbiditäten des Patienten und der klinische Aufwand der Gabe von EKT bei CAD-Patienten (z.B. Blut-/Infusionswärmer, Temperatur von Liege und Raum) einbezogen werden müssen. Nicht zuletzt ist bei der Entscheidung über die Gabe von EKT insbesondere der Patientenwunsch zu berücksichtigen. Einige CAD-Patienten lehnen Bluttransfusionen ab, u. a. wegen möglicher Infektionsrisiken von Blutprodukten, denkbarer Nebenwirkungen, aus persönlichen oder religiösen Gründen und der oftmals mit der EKT-Gabe einhergehenden Hospitalisierung bei CAD-Patienten. Aus der Gabe oder Nicht-Gabe von EKT lässt sich deswegen nicht automatisch auf die Krankheitsschwere und Behandlungsbedürftigkeit von CAD-Betroffenen schließen. Sutimlimab ist dementsprechend unabhängig von einer Inanspruchnahme von EKT für Patienten mit hämolytischer Anämie bei CAD zugelassen.</p> <p>Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei allen Patienten im Anwendungsgebiet zu untersuchen, wurden die Studien CADENZA und CARDINAL entsprechend für Patienten aufgesetzt, die vor Studieneinschluss transfusionsfrei bzw. transfusionsbedürftig waren. In beiden Studien zeigten sich in den relevanten Endpunkten gleichgerichtete und übertragbare Effekte hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab. Diese vergleichbaren Ergebnisse unterstreichen, dass beide Studienpopulationen ein Anwendungsgebiet für Sutimlimab repräsentieren und dass die Behandlung mit Sutimlimab für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine relevante, spezifisch hoch wirksame und innovative sowie erste zugelassene Therapieoption darstellt.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>3. Therapeutischer Bedarf</p> <p>Der <i>first-in-class</i> C1-Komplementinhibitor Sutimlimab spricht als innovativer Therapieansatz erstmals die Hauptziele des ungedeckten Behandlungsbedarfs bei CAD an.</p> <p>Sutimlimab stoppt innerhalb kurzer Zeit die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie anhaltend. In der Folge steigt der Hb-Wert und EKT werden vermieden oder reduziert. Das erhöhte proinflammatorische Zytokin IL-6 wird gesenkt, was sich zusätzlich positiv auf die <i>Fatigue</i> auswirkt. So wird unter der Behandlung mit Sutimlimab wieder eine Stabilisierung der <i>Fatigue</i> auf Normalniveau erreicht (Montan et al. 2018). Sutimlimab verbessert die Lebensqualität der Patienten und zeigt dabei ein gutes Sicherheitsprofil.</p> <p>Bislang gab es keine zugelassene Therapie zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei CAD und bisherige oftmals empirische off-label Therapieansätze beschränkten sich auf die symptomatische Behandlung. Daher besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf.</p> <p>Off-Label steht bislang Rituximab ± Zytostatikum (Bendamustin, Fludarabin oder Bortezomib) zur Verfügung. Rituximab ± Zytostatikum dezimiert unspezifisch sämtliche B-Lymphozyten und reduziert damit indirekt auch die von B-Lymphozyten produzierten krankheitsursächlichen <i>cold agglutinin</i> Autoantikörper-Titer (Hill et al. 2017; Jäger et al. 2020; Berentsen 2021; Berentsen et al. 2022). Während Sutimlimab spezifisch und unmittelbar die chronische Hämolyse als Krankheitsursache der CAD stoppt, wirkt die</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Behandlung mit Rituximab ± Zytostatikum nur unspezifisch, indirekt und zudem relativ langsam. In der Folge von unvorhersehbaren schweren Neutropenien können schwere, lebensbedrohliche Infektionen unter Rituximab ± Zytostatikum auftreten. Ein septischer Schock mit hoher Letalität ist oftmals trotz intensivmedizinischer Bemühungen die Folge. Dies gilt insbesondere für multimorbide, ältere Patienten, die einen wesentlichen Anteil des CAD-Patientenkollektivs darstellen. Der Einsatz von Rituximab ± Zytostatikum bei CAD ist somit als deutlich limitiert anzusehen. Außerdem bedeuten Zyklen mit Rituximab ± Zytostatikum bei einem vergleichsweise langsamen Wirkungseintritt ein ständiges Auf und Ab im Krankheitsgeschehen für Patienten. Viele Patienten bleiben trotz Rituximab ± Zytostatikum abhängig von EKT (Randen et al. 2014; Mullins et al. 2017). Damit sind sie weiterhin dem Risiko von u. a. Alloimmunisierung und Eisenüberladung ausgesetzt.</p> <p>Im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms ist Sutimlimab bereits in Deutschland eingesetzt worden. Dies zeigt, dass die bisherige (off-label) Anwendung anderer Therapieoptionen den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der hämolytischen Anämie bei Patienten mit CAD nicht decken konnte. Das unterstreicht den hohen bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der hämolytischen Anämie bei Patienten mit CAD.</p> | |

4. Sutimlimab zeigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit hämolytischer Anämie bei CAD

Primäres Ziel bei der CAD-Behandlung ist es, die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie schnell und anhaltend zu stoppen. Dadurch sollen EKT und die zahlreichen damit verbundenen Risiken (z. B. akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, hämolytische Transfusionsreaktion und Fehltransfusion, Eisenüberladung, Alloimmunisierung) vermieden oder zumindest reduziert werden. Ein weiteres wichtiges Ziel ist die Verbesserung der schwerwiegenden *Fatigue*, welche Patienten mit CAD stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Diese wird insbesondere ausgelöst durch die mit der Anämie verbundene Sauerstoffunterversorgung und die erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen.

Studie CADENZA

In Bezug auf den Endpunkt Therapieansprechen zeigte sich in der Studie CADENZA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sutimlimab gegenüber Placebo nach 26 Wochen (RR [95 %-KI]: 4,85 [1,66; 14,19]). Somit kann ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für den Endpunkt Therapieansprechen abgeleitet werden.

Die FACIT-*Fatigue* Skala ist ein etabliertes, zuverlässiges und valides psychometrisches Instrument zur quantitativen Erfassung lebens einschränkender *Fatigue*. Der *least squares* (LS)-Mean des Behandlungsunterschieds zeigte mit 8,93 Skaleneinheiten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$; 95 %-KI: [4,0; 13,85]) zugunsten von Sutimlimab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist klinisch relevant (Hedges'g [95 %-KI]: 0,912 [0,2487; 1,5751]). Das Ergebnis entspricht einer Verbesserung der *Fatigue* auf Normalniveau (Montan et al. 2018). Daraus ergibt sich

Für die Nutzenbewertung von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Erwachsenen mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD) liegen Ergebnisse der Studien CADENZA und CARDINAL vor. Die vorliegende Bewertung basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Teil A der Studie CADENZA, in dem Sutimlimab mit Placebo verglichen wurde.

Bezüglich des Gesamtüberlebens ist in keinem der beiden Studienarme ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Gesundheitszustand, zur *Fatigue* und zu thromboembolischen Ereignissen vor. Dabei zeigt sich für den Endpunkt *Fatigue* ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zum Vorteil von Sutimlimab. Vor dem Hintergrund, dass die *Fatigue* eines der Hauptsymptome der Kälteagglutinin-Krankheit darstellt, wird dieser Effekt als ein für die Patientinnen und Patienten bedeutsamer Vorteil erachtet.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum SF-12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch bei den Nebenwirkungen liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Sutimlimab und Placebo vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht dem Vorteil beim Endpunkt *Fatigue* kein Nachteil gegenüber. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Erwachsenen mit

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>mindestens ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue.</p> <p>Eine maßgebliche Verbesserung unter der Behandlung mit Sutimlimab konnte auch bei den mittleren Hb-Werten, die als Marker der Anämie zu sehen sind, gezeigt werden. Zusätzlich wiesen auch die Mittelwerte des Gesamtbilirubins, die als Marker für das Ausmaß der CAD-typischen pathologischen, extravasalen Hämolyse dienen und die Hauptursache für die Anämie bei CAD darstellen, im Zeitverlauf eine deutliche Verbesserung auf.</p> <p>In Bezug auf den Endpunkt EQ-5D VAS sowie die weiteren Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-12, PGIC, PGIS) und Sicherheit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch insbesondere hinsichtlich der EQ-5D VAS sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine numerische Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Sutimlimab.</p> <p><u>Studie CARDINAL</u></p> <p>In der Studie CARDINAL konnte bei 13 von 24 Patienten (54,2 %) ein Therapieansprechen gezeigt werden. 70,8 % der Patienten hatten bis Woche 26 keine EKT erhalten. Auch nach der Erweiterungsphase konnte bei 68,2 % der Patienten eine EKT vermieden werden. Die Vermeidung von Transfusionen und den damit verbundenen Risiken ist ein langfristiger patientenrelevanter Therapieerfolg in der CAD-Behandlung.</p> <p>Durch die Behandlung mit Sutimlimab stiegen die mittleren FACIT-<i>Fatigue</i> Skalenwerte von 31,24 Punkten zu Baseline auf 44,26 Punkte zu Woche 26</p> | <p>Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD) als gering ein.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>an. Der LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline zeigte einen Anstieg um 10,85 Punkte. Dies entspricht fast exakt der Veränderung gegenüber Baseline, die auch in der Studie CADENZA erreicht wurde (10,83 Skalenpunkte nach 26 Wochen).</p> <p>Auch in der Studie CARDINAL haben sich die mittleren Hb-Werte sowie die Mittelwerte des Gesamtbilirubins im Zeitverlauf unter Behandlung mit Sutimlimab maßgeblich verbessert. Der Rückgang des entzündlichen Krankheitsgeschehens wurde mittels der Abnahme der Konzentration des proinflammatorischen Zytokins Interleukin (IL)-6 gezeigt.</p> <p>In Bezug auf den Endpunkt EQ-5D VAS sowie Lebensqualität (SF-12, PGIC, PGIS) zeigte sich eine Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Sutimlimab, die jedoch nicht statistisch signifikant waren.</p> <p>Für die Endpunkte in der Kategorie Mortalität und Sicherheit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Baseline festgestellt werden. Insgesamt ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie CARDINAL in Bezug auf die Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Studie CADENZA gleichgerichtete und in der Größenordnung vergleichbare Effekte zeigen.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>5. Fazit</p> <p>Bislang gab es keine zugelassene Therapie zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei CAD und bisherige oftmals empirische off-label Therapieansätze beschränkten sich auf die symptomatische Behandlung. Daher besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf bei CAD.</p> <p>Sutimlimab blockiert die Kaskade des klassischen Komplementwegs gleich zu Beginn der Immunreaktion am C1-Komplex und stoppt dadurch die für die Anämie ursächliche chronische Hämolyse sowie die pathologisch erhöhte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und führt zu einer Vermeidung oder Reduktion von EKT und verbessert die oft lebens einschränkende, chronische <i>Fatigue</i>.</p> <p>Die Behandlung mit Sutimlimab bei CAD führt zu einer bislang nicht erreichten Verbesserung schwerwiegender Symptome und für Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Zudem werden relevante schwerwiegende Nebenwirkungen durch off-label Therapien oder EKT vermieden oder reduziert. In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudien von Sutimlimab sowie des hohen bislang ungedeckten therapeutischen Bedarfs ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|--|---|
| S.33, S.36, S.47, S.58 | <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA sieht die FACIT-<i>Fatigue</i> Skala als geeignetes Instrument an, valide Messergebnisse zur Bewertung des Endpunktes <i>Fatigue</i> in der vorliegenden Indikation zu erzielen. Für die Bewertung zieht der G-BA die Ergebnisse der Analyse auf Basis des De-facto Estimand heran. Für diese Analyse wurden mit dem Dossier keine Angaben zu Hedges'g zur Beurteilung der klinischen Relevanz dargestellt.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Nachfolgend werden zu den mit dem Dossier eingereichten Ergebnisse zur FACIT-<i>Fatigue</i> Skala ergänzende Auswertung bereitgestellt.</p> <p>Im Dossier basierte die Berechnung von Hedges'g auf den deskriptiven Statistiken zum <i>treatment assessment time-point</i> (TAT), berechnet über die Cochrane-Formel (Cochrane Collaboration et al. 2010).</p> <p>In Tabelle 1 sind die deskriptiven sowie modellbasierten Ergebnisse zur FACIT-<i>Fatigue</i> Skala zusammengefasst. Zur</p> | <p>Daten zur <i>Fatigue</i> wurden in der Studie CADENZA anhand des FACIT-<i>Fatigue</i> Fragebogens erhoben.</p> <p>Es zeigt sich in der mittleren Veränderung von Baseline zum Behandlungsbewertungszeitpunkt (TAT; Woche 23, 25 und 26) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sutimlimab. Der Anteil fehlender Werte zum TAT beträgt 14 % im Sutimlimab-Arm und 0 % im Vergleichsarm. Auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|------------|---------|--|--|--|--------------------------------|--|--|---|----|----|------|-------|-------|----|------|-------|-----------------------|-------|--|-----------|--------------|--|--------------------------|--|--|--|
| | <p>Beurteilung der klinischen Relevanz der statistisch signifikanten Unterschiede in der Auswertung des De-facto Estimand sowie des hypothetischen Estimand wurde Hedges'g auf Basis des jeweiligen LS-Mean-Schätzers des Behandlungsunterschiedes ebenfalls nach der Cochrane-Formel berechnet (Cochrane Collaboration et al. 2010), wobei die Standardabweichungen (SD) über die Standardfehler (SE) (Formel: $SD = SE * \sqrt{n}$) geschätzt wurden.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für FACIT-Fatigue Skala aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)</p> <table border="1" data-bbox="293 916 1135 1310"> <thead> <tr> <th>CADENZA (Part A)</th> <th>Sutimlimab</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">FACIT-Fatigue Skala^a zum TAT</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Deskriptive Statistiken</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>19</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>43,15</td> <td>33,66</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>6,96</td> <td>12,27</td> </tr> <tr> <td>Hedges'g^b</td> <td>0,912</td> <td></td> </tr> <tr> <td>[95 %-KI]</td> <td colspan="2">[0,25; 1,58]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">De-facto Estimand</td> </tr> </tbody> </table> | CADENZA (Part A) | Sutimlimab | Placebo | FACIT-Fatigue Skala^a zum TAT | | | Deskriptive Statistiken | | | N | 19 | 20 | Mean | 43,15 | 33,66 | SD | 6,96 | 12,27 | Hedges'g ^b | 0,912 | | [95 %-KI] | [0,25; 1,58] | | De-facto Estimand | | | |
| CADENZA (Part A) | Sutimlimab | Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| FACIT-Fatigue Skala^a zum TAT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Deskriptive Statistiken | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 19 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mean | 43,15 | 33,66 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SD | 6,96 | 12,27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hedges'g ^b | 0,912 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [95 %-KI] | [0,25; 1,58] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| De-facto Estimand | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|----|----|--|-------|------|---------|---------------|---------------|----|-------|-------|-------------------------------------|-------|--|---------|---------------|--|----|------|--|--------|---------|--|-----------------------|------|--|-----------|--------------|--|--------------------------------|--|--|---|----|----|--|-------|------|---------|---------------|---------------|----|------|------|-------------------------------------|------|--|--|
| | <table border="1"> <tr> <td>N</td> <td>22</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline</td> <td>10,89</td> <td>0,76</td> </tr> <tr> <td>95 %-KI</td> <td>[7,23; 14,55]</td> <td>[-2,87; 4,40]</td> </tr> <tr> <td>SE</td> <td>1,823</td> <td>1,811</td> </tr> <tr> <td>LS-Mean des Behandlungsunterschieds</td> <td>10,13</td> <td></td> </tr> <tr> <td>95 %-KI</td> <td>[4,97; 15,29]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SE</td> <td>2,57</td> <td></td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td>< 0,001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hedges´g^c</td> <td>1,18</td> <td></td> </tr> <tr> <td>[95 %-KI]</td> <td>[0,52; 1,84]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Hypothetischer Estimand</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>22</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline</td> <td>10,83</td> <td>1,91</td> </tr> <tr> <td>95 %-KI</td> <td>[7,45; 14,22]</td> <td>[-1,65; 5,46]</td> </tr> <tr> <td>SE</td> <td>1,69</td> <td>1,77</td> </tr> <tr> <td>LS-Mean des Behandlungsunterschieds</td> <td>8,93</td> <td></td> </tr> </table> | N | 22 | 20 | LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline | 10,89 | 0,76 | 95 %-KI | [7,23; 14,55] | [-2,87; 4,40] | SE | 1,823 | 1,811 | LS-Mean des Behandlungsunterschieds | 10,13 | | 95 %-KI | [4,97; 15,29] | | SE | 2,57 | | p-Wert | < 0,001 | | Hedges´g ^c | 1,18 | | [95 %-KI] | [0,52; 1,84] | | Hypothetischer Estimand | | | N | 22 | 20 | LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline | 10,83 | 1,91 | 95 %-KI | [7,45; 14,22] | [-1,65; 5,46] | SE | 1,69 | 1,77 | LS-Mean des Behandlungsunterschieds | 8,93 | | |
| N | 22 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline | 10,89 | 0,76 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95 %-KI | [7,23; 14,55] | [-2,87; 4,40] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SE | 1,823 | 1,811 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LS-Mean des Behandlungsunterschieds | 10,13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95 %-KI | [4,97; 15,29] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SE | 2,57 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| p-Wert | < 0,001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hedges´g ^c | 1,18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| [95 %-KI] | [0,52; 1,84] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hypothetischer Estimand | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N | 22 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline | 10,83 | 1,91 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 95 %-KI | [7,45; 14,22] | [-1,65; 5,46] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| SE | 1,69 | 1,77 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| LS-Mean des Behandlungsunterschieds | 8,93 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | |
|-----------------------|--|---|---------------|----|------|--------|---------|-----------------------|------|-----------|--------------|--|
| | <table border="1" data-bbox="293 528 1137 770"> <tr> <td>95 %-KI</td> <td>[4,00; 13,85]</td> </tr> <tr> <td>SE</td> <td>2,45</td> </tr> <tr> <td>p-Wert</td> <td>< 0,001</td> </tr> <tr> <td>Hedges´g^c</td> <td>1,09</td> </tr> <tr> <td>[95 %-KI]</td> <td>[0,44; 1,75]</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 770 1137 1305"> a: Es wurde ein MMRM unter Verwendung der TOEPH-Kovarianzmatrix verwendet, wobei die Veränderung gegenüber Baseline als die abhängige Variable und die Baseline-Werte sowie Werte an den jeweiligen Untersuchungsterminen als unabhängige Variablen definiert wurden. b: Die Berechnung von Hedges´g sowie des zugehörigen 95 %-KI erfolgte auf Basis der deskriptiven Statistiken zum TAT nach der Cochrane-Formel (Cochrane Collaboration et al. 2010). c: Die Berechnung der Hedges´g sowie der zugehörigen 95 %-KI erfolgte auf Basis des LS-Mean-Schätzer des Behandlungsunterschieds nach der Cochrane-Formel (Cochrane Collaboration et al. 2010). Die Standardabweichungen wurden dabei über $SD = SE * \sqrt{n}$ geschätzt. FAS: Full analysis set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed model for repeated measures, TAT: treatment assessment time-point, TOEPH: Heterogeneous Toeplitz, SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler </p> | 95 %-KI | [4,00; 13,85] | SE | 2,45 | p-Wert | < 0,001 | Hedges´g ^c | 1,09 | [95 %-KI] | [0,44; 1,75] | |
| 95 %-KI | [4,00; 13,85] | | | | | | | | | | | |
| SE | 2,45 | | | | | | | | | | | |
| p-Wert | < 0,001 | | | | | | | | | | | |
| Hedges´g ^c | 1,09 | | | | | | | | | | | |
| [95 %-KI] | [0,44; 1,75] | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Sowohl in der Auswertung des De-facto Estimand (LS-Mean [95%-KI]: 10,13 [4,97; 15,29], p<0,001; Hedges'g [95%-KI]: 1,18 [0,52; 1,84]) als auch in der Auswertung des hypothetischen Estimand (LS-Mean [95%-KI]: 8,93 [4,00; 13,85], p<0,001; Hedges'g [95%-KI]: 1,09 [0,44; 1,75]) zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sutimlimab. Die Berechnungen auf Basis der MMRM-Daten entsprechen einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Diese Ergebnisse bestätigen somit die mit dem Dossier eingereichten Ergebnisse und belegen weiterhin mindestens einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Sutimlimab für den Endpunkt FACIT-Fatigue.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Sanofi sind die Ergebnisse auf Basis der MMRM-Daten (De-facto Estimand) zum Endpunkt Fatigue mittels FACIT-Fatigue Skala in die Nutzenbewertung einzubeziehen und in der Beschlussfassung zu berücksichtigen, da sie die mit dem Dossier eingereichten Auswertungen auf Basis der deskriptiven Statistik bestätigen.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| S. 36 | <p>Anmerkung:</p> <p>Im Zusammenhang mit den Endpunkten FACIT-Fatigue Skala, EQ-5D VAS und SF-12 ist aus Sicht des G-BA unklar, wie die Erhebung nach Abbruch der Behandlung in der Auswertung berücksichtigt wurde.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie in den Studienunterlagen beschrieben, wurde die FACIT-Fatigue Skala zu Baseline und anschließend zu jeder Visite während Teil A der Studie CADENZA sowie neun Wochen nach der letzten Gabe von Sutimlimab bzw. Placebo erhoben. Die Erhebung der EQ-5D VAS sollte zu Baseline, den Visiten zu Woche 7, Woche 13 und Woche 19 sowie neun Wochen nach der letzten Gabe von Sutimlimab bzw. Placebo erfolgen. Für den SF-12 war eine Erhebung zu Baseline, den Visiten zu Woche 5, Woche 11 und Woche 17 sowie neun Wochen nach der letzten Gabe von Sutimlimab bzw. Placebo vorgesehen. In die modellbasierte Auswertung der patientenberichteten Endpunkte gehen die Werte aller Patienten ein, für die sowohl eine Baseline-Erhebung sowie eine Post-Baseline-Erhebung vorliegt. Die mit dem Dossier vorgelegten, wie auch die mit dieser Stellungnahme</p> | Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>(z.B. Anämie bei chronischer Nierenerkrankung (Lefebvre et al. 2006), bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (Cella et al. 2022), bei Krebspatienten (Crawford et al. 2002), bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (Jansen et al. 2003)), Hinweise dafür, dass eine Verbesserung des Hb-Werts zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Somit ist bei einer Verbesserung des Hb-Werts von einer patientenrelevanten Verbesserung der klinischen Situation für den Patienten auszugehen. Bei Patienten mit CAD sind die Hb-Werte kausal mit der Hauptkrankheitsursache, d. h. dem Ausmaß der chronischen extravasalen Hämolyse in der Leber, die zu einer Anämie führt, verbunden. Sinken die Hb-Werte bei CAD, ist die individuelle Kompensationsfähigkeit des Organismus über Steigerung der Erythropoeseleistung überschritten. Ab einem individuellen Schwellwert führt das Absinken des Hb-Werts direkt zu einem derart geringen Sauerstoffpartialdruck in relevanten Körpergeweben, dass zwangsläufig für Betroffene spürbare Anämie-Symptome auftreten. Werden keine Gegenmaßnahmen wie EKT oder CAD-Behandlungen eingeleitet, nimmt der Sauerstoffpartialdruck weiter ab, was zum Tod des Patienten führen kann. Lebensbedrohlich niedrige Hb-Werte können</p> | <p>Praxis zur Beurteilung der Anämie und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.</p> <p>Keine Bluttransfusion: In der Studie CADENZA haben nur 3 Personen im Sutimlimab-Arm eine Bluttransfusion in den letzten 12 Monaten erhalten, weshalb für die Studienpopulation nicht von einer Transfusionsabhängigkeit auszugehen ist (und die Transfusionsbedürftigkeit als unklar eingeschätzt wird).</p> <p>Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungszeit (21 Wochen), für die eine vergleichende Erhebung in der RCP der Studie CADENZA erfolgte, lassen sich zudem keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten.</p> <p>Keine CAD-Behandlung: Es gilt ein ähnlicher Sachverhalt wie für die Transfusionsfreiheit. Auch hier handelt es sich um eine kurzfristige Vermeidung von „nicht erlaubter“ Begleitmedikation, woraus sich keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Begleitbehandlungen ableiten lassen. Da der eingeschlossenen Studienpopulation keine Rituximab-Monotherapie binnen 3 Monaten oder Rituximab-</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>z. B. durch einen Infekt jederzeit unvorhersehbar und plötzlich zu einer fulminanten schweren CAD-Exazerbation führen. Allein das Wissen darum stellt für Betroffene eine andauernde Belastung dar. Im Kontext der vorliegenden Indikation sind Veränderungen im Hb-Wert daher als unmittelbar patientenrelevant anzusehen.</p> <p>EKT sind eine mögliche, anerkannte und u. U. lebensrettende Sofortmaßnahme im akuten Notfall, wenn bei CAD eine schwere und sich fulminant verschlechternde Anämie auftritt. Wie auch vom G-BA in der Nutzenbewertung ausgeführt, können EKT mit schwerwiegenden, unerwünschten Transfusionsreaktionen (z. B. akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, hämolytische Transfusionsreaktion und Fehltransfusion) einhergehen. Zudem erkennt der G-BA auch an, dass bei wiederholter Anwendung das Risiko einer Eisenüberladung besteht. Aus den genannten und durch den G-BA ebenfalls anerkannten Risiken, ist die Vermeidung von EKT als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Zudem bestätigte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegcetacoplan</p> | <p>Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Medikamenten) binnen 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie erlaubt war, ist anzunehmen, dass es sich grundsätzlich um eine Studienpopulation handelt, die keine oder nur eine eingeschränkte Behandlungsbedürftigkeit hat. CAD-Behandlungen waren laut Protokoll verboten und führten zum Abbruch der Studie. Da die Kriterien, nach denen Die CAD-Behandlung als notwendig erachtet wurde, nicht beschrieben sind, wird die Patientenrelevanz der Behandlungsfreiheit über 21 Wochen als nicht gegeben eingeschätzt.</p> <p>Zusammenfassend ist die Patientenrelevanz und Validität des kombinierten Endpunkts und seiner Teilkomponenten als nicht-gegeben anzusehen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>im Anwendungsgebiet paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie bei vorbehandelten Patienten die Patientenrelevanz der Vermeidung von EKT insbesondere unter Berücksichtigung der Hb-Werte:</p> <p>„Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird.“ (G-BA 2022)</p> <p>Bis zur Zulassung von Sutimlimab standen keine spezifischen Behandlungsoptionen für die hämolytische Anämie bei CAD zur Verfügung. Bisherige symptomatische Therapien beschränken sich auf die notfallmäßige Behandlung der Erkrankung (EKT, Plasmapherese) bzw. den problematischen, nur langsam und indirekt wirksamen off-label Einsatz von Rituximab ± Zytostatikum. Wie im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme beschrieben, geht der Einsatz von Rituximab wie auch die Gabe von EKT mit weitreichenden Risiken für den Patienten einher. In Ausnahmefällen und nur in akuten</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Notfallsituationen mit fulminanten hämolytischen Krisen steht die Plasmapherese zur Verfügung (Siami und Siami 2004; Padmanabhan et al. 2019; Jäger et al. 2020; Hill et al. 2021). Die Plasmapherese hat jedoch ebenso gravierende Nachteile. Bei hohem apparativem Aufwand wirkt die Plasmapherese völlig unspezifisch und nur kurzfristig. Sie führt u. a. zur Depletion sämtlicher nicht pathogener Immunglobuline und zu Verschiebungen des kolloidosmotischen Drucks. Außerdem kann die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt werden, was zu einer gefährlichen Blutungsneigung führen kann. Die Vermeidung von zusätzlichen CAD-Behandlungen ist somit angesichts der beschriebenen Aspekte unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>In der Gesamtschau der dargelegten Gründe ist der kombinierte Endpunkt Therapieansprechen in der vorliegenden Indikation der hämolytischen Anämie bei Patienten mit CAD in hohem Maße als patientenrelevant und damit nutzenbewertungsrelevant anzusehen.</p> <p>2. Im Studienprotokoll waren Kriterien definiert, nach denen über eine Transfusion entschieden werden sollte. Obwohl in internationalen Leitlinien keine Hb-Grenzwerte für EKT bei</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>CAD-Patienten festgelegt sind, wird in vielen Empfehlungen ein Hb-Grenzwert von 7 g/dL bei asymptomatischen Patienten und 9 g/dL bei symptomatischen Patienten angegeben, was als Kriterien in Abstimmung mit klinischen Experten für die CADENZA und CARDINAL Studien übernommen wurde. Da die Anzeichen und Symptome im Zusammenhang mit dem Grad der Anämie bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und in Verbindung mit anderen Komorbiditäten, wie es bei CAD-Patienten der Fall ist, variabel sind, wurde keine vorgeschriebene Liste in das Protokoll aufgenommen. Vielmehr sollten die Prüfarzte im individuellen Fall über die Notwendigkeit einer Transfusion entscheiden, was die klinische Praxis in der Routineversorgung widerspiegelt. Wenn Anzeichen/Symptome auftraten, die auf eine Anämie zurückzuführen waren, und der Patient einen Hb-Wert < 9 g/dL hatte, sollte eine Transfusion verabreicht werden. Spezifische Symptome einer Anämie, die eine Bluttransfusion bei Patienten mit einem Hämoglobinwert von 7-9 g/dL rechtfertigen würden, wurden nicht erhoben. Die Einhaltung der Transfusionsanforderungen wurde während der gesamten Studie überwacht, einschließlich der Fälle mit einem Hb-Wert ≥ 7 g/dL und < 9 g/dL. Die Nichteinhaltung der im Protokoll</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>definierten Transfusionskriterien wurde als Protokollabweichung erfasst. Auch wenn es der individuellen Beurteilung des Prüfarztes oblag, ob bei einem Hb-Wert < 9 g/dL und ≥ 7 g/dL Symptome vorhanden waren, war die Überprüfung des Vorhandenseins von Symptomen in solchen Situationen Teil des Studienmonitorings. Patienten, die nicht bereit waren Transfusionen gemäß den im Protokoll festgelegten Kriterien zu erhalten, oder Patienten, die vor kurzem eine Transfusion abgelehnt hatten, waren nicht berechtigt an der CADENZA Studie teilzunehmen.</p> <p>In Anbetracht dieser Überlegungen ist Sanofi der Ansicht, dass die Verabreichung von Transfusionen in den Studien CARDINAL und CADENZA die klinische Praxis im Umgang mit niedrigen Hb-Werten bei CAD-Patienten adäquat widerspiegelt. Folglich ist die signifikante Verbesserung des Hämoglobinwerts in Verbindung mit dem Ausbleiben von Transfusionen ein robustes und klinisch sinnvolles Maß für die Wirksamkeit.</p> <p>Die Kriterien für eine CAD-Behandlung sind im Grunde durch die Einschlusskriterien der Studie definiert.</p> <p>3. Die Normalisierung des Hb-Wertes wurde mit ≥ 12 g/dL festgelegt, da dieser Wert in der klinischen Praxis eine</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Normalisierung darstellt. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass ein Anstieg von ≥ 1 g/dL mit einer verbesserten Lebensqualität der Patienten verbunden ist (Crawford et al. 2002; Drüeke et al. 2006). Daher wurden in den Studien CADENZA und CARDINAL Hb-Schwellenwerte gewählt, die über ≥ 1 g/dL lagen.</p> <p>Im Rahmen der Zulassung wurden die erreichten Hämoglobin-Veränderungen von Baseline zum TAT analysiert. Dabei konnte festgestellt werden, dass der Anteil der Patienten mit einer mittleren Hb-Wert Verbesserung $\geq 1,5$ g/dL in beiden Studien dem Anteil der Patienten mit einer mittleren Hb-Wert Verbesserung ≥ 2 g/dL gleicht. Bei Betrachtung des primären Endpunkts in den Studien würde sich der Anteil der Teilnehmer, die die primären Wirksamkeitskriterien erfüllen somit nicht ändern, wenn der Hämoglobin-Grenzwert von $\geq 2,0$ g/dL durch $\geq 1,5$ g/dL ersetzt werden würde (oder vice versa).</p> <p>4. In der Auswertung des Endpunkts Therapieansprechen wird die Vermeidung von EKT wie auch die Vermeidung von zusätzlichen CAD-Behandlungen ab Woche 5 berücksichtigt. Die Transfusionsfreiheit kann aus pathophysiologischen Gründen erst ab Woche 5 sinnvoll ausgewertet werden. Nach sofortiger Blockade der extravasalen Hämolyse als</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Krankheitsursache durch Sutimlimab muss eine Latenzzeit berücksichtigt werden, innerhalb derer ausreichend Erythrozyten nachgebildet werden. Bis dies erfolgt ist, kann ein Patient trotz begonnener Behandlung mit Sutimlimab derart schwer an Anämie leiden, dass EKT oder CAD-Behandlungen nötig werden. So wurde zum Beispiel in der CADENZA Studie ein Sutimlimab-Patient an Tag 2 transfundiert, da er bei Studienbeginn einen Hb-Wert <7g/dL aufwies. Deshalb kann der Therapieerfolg von Sutimlimab im Zusammenhang mit der Transfusionsfreiheit erst nach 5 Wochen sinnvoll ausgewertet werden. Wie im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme bereits dargelegt, gibt es generell keine exakte klinische Definition, wann genau EKT anhand von Hb-Werten und Symptomen gegeben werden müssen. Über EKT-Gaben muss stets patientenindividuell für jeden Einzelfall entschieden werden. Dabei sind mögliche Alternativen zu EKT sowie ihre Vorteile und Risiken abzuwägen, wobei u. a. auch die Komorbiditäten des Patienten einbezogen werden müssen. Zudem muss in der Latenzzeit die Möglichkeit erlaubt werden, dass CAD-Behandlungen als Alternative zu EKT gegeben werden können. Da wie oben beschrieben die volle Wirksamkeit von Sutimlimab erst ab Woche 5 zu erwarten ist,</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>wurden thromboembolische Ereignisse ebenfalls erst ab Woche 5 ausgewertet. Insgesamt ist jedoch eine Behandlungsdauer von 26 Wochen als ausreichend für die Bewertung des Therapieerfolges anzusehen.</p> <p>Die Operationalisierung des Therapieansprechens ist demnach als valide und für die vorliegende Indikation zur Untersuchung der Wirksamkeit von Sutimlimab als sachgerecht anzusehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die Bewertung des Endpunkts Therapieansprechen aufgrund der Patientenrelevanz des primären Studienendpunkts in der Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p> | |
| S.20 | <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund des Ausschlusskriterium der Studie CADENZA hinsichtlich der Vorbehandlung mit Rituximab folgert der G-BA, dass bei den eingeschlossenen Patienten keine oder nur eine eingeschränkte Behandlungsbedürftigkeit vorläge.</p> <p>Stellungnahme:</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>In der Studie CADENZA waren Patienten mit einer Vorbehandlung mit Rituximab-Monotherapie innerhalb von drei Monaten oder Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Arzneimitteln) innerhalb von sechs Monaten vor Aufnahme in die Studie nicht zur Teilnahme an der Studie berechtigt.</p> <p>Eine unmittelbare Vorbehandlung mit Rituximab hätte das Risiko eines möglichen <i>Carry-over</i> Effektes in die Studie gebracht, da die Wirkung typischerweise langsam einsetzt und in etwa über einen Zeitraum weniger Monate anhält. Aus Sicht von Sanofi lässt sich aus der Nicht-Anwendung eines nicht-zugelassenen Medikaments wie Rituximab nicht schlussfolgern, dass es sich bei den eingeschlossenen Studienpatienten per se um eine Population mit einer eingeschränkten oder fehlenden Behandlungsbedürftigkeit handelt. Der G-BA erweckt hier den Anschein, dass Rituximab zum allgemeinen Standard der CAD-Therapie gehöre. Rituximab kommt jedoch aufgrund seiner unklaren Wirksamkeit und des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen im klinischen Alltag nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und im Einzelfall als empirische off-label Therapieoption zum Einsatz. Weiterhin widerspricht die Schlussfolgerung des G-BA der Tatsache, dass bei den Patienten</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>der Studien CADENZA und CARDINAL zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine nachweislich starke Einschränkung durch <i>Fatigue</i> und weitere mit der Anämie assoziierte Symptome vorlagen (siehe Modul 4A, Tabelle 4-32). <i>Fatigue</i> zeigt sich durch anhaltende Müdigkeit, tiefe Kraftlosigkeit und fehlenden Antrieb, so dass der normale Alltag kaum mehr zu bewältigen ist und daher z. B. eine Frühverrentung zur Folge haben kann. Wie im Dossier für beide Studien dargelegt, normalisiert sich die <i>Fatigue</i> unter Sutimlimab sehr rasch auf das Niveau der Normalbevölkerung. Gegen <i>Fatigue</i> bei CAD gab es bislang keine schnellwirksamen Therapien. Somit lag zweifelsfrei und hinsichtlich vieler Aspekte der Erkrankung eine Behandlungsbedürftigkeit bei beiden Studienpopulationen vor. Abschließend zeigt allein die Bereitschaft zur freiwilligen Teilnahme an einer klinischen Studie den Leidensdruck der Betroffenen und damit letztlich auch die offensichtliche Behandlungsbedürftigkeit. Im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms ist Sutimlimab bereits in Deutschland eingesetzt worden. Dies zeigt, dass die bisherige (off-label) Anwendung anderer Therapieoptionen den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der hämolytischen Anämie bei Patienten mit CAD nicht decken konnte.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Aus Sicht von Sanofi ist es nicht nachvollziehbar, dass der G-BA das Ausschlusskriterium einer Vorbehandlung mit Rituximab so interpretiert, dass die Behandlungsbedürftigkeit der CAD-Studienpopulationen fraglich wäre.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Sanofi sind die im Rahmen der Stellungnahme dargelegten Argumente bei der Beschlussfassung zu berücksichtigen und die Behandlungsbedürftigkeit der Studienpopulationen anzuerkennen.</p> | |
| S. 29 | <p>Anmerkung:</p> <p>Hinsichtlich der Erfassung von UE fehlen aus Sicht des G-BA Informationen, wie die UE erfasst und berichtet wurden. Des Weiteren sei es unklar, ob die Erfassung der UE der Studie CADENZA, Teil A für alle Personen zu Behandlungsende endete, bevor Teil B begann, oder ob Personen, die nicht in Teil B übergangen, noch 9 Wochen länger gewertet wurden.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie in den Studienunterlagen beschrieben, wurden UE für alle Patienten ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten</p> | Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Einverständniserklärung bis neun Wochen nach der letzten Gabe von Sutimlimab bzw. Placebo erhoben. Demnach werden in der Auswertung der UE zum Ende der randomisierten Phase der Studie CADENZA alle Ereignisse berücksichtigt, die bis zu neun Wochen nach dem Behandlungsende in Teil A beobachtet wurden, unabhängig davon, ob ein Patient in Teil B der Studie weiterbeobachtet wurde. Die Festlegung eines begrenzten Zeitfensters für eine abschließende Visite zum Ende der Studie oder bei Studienabbruch ist in klinischen Studien gängig und wurde so auch hier gemäß üblicher, klinischer Praxis für die Studie CADENZA im Protokoll präspezifiziert und im Austausch mit den zuständigen Zulassungsbehörden vor Studienbeginn abgesprochen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Sanofi sind die im Rahmen der Stellungnahme gemachten ergänzenden Angaben und Klarstellungen in der Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|--|---|
| S. 35 S. 35 S. 57 | <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA sieht Unklarheiten in Bezug auf das Studiendesign der Studie CADENZA und führt folgende Punkte an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Da das Studienpersonal Kenntnis der Hb-Werte der eingeschlossenen Patienten hatte und diese unter Sutimlimab erhöht waren, folgert der G-BA, dass eine unbeabsichtigte Entblindung des behandelnden Studienpersonals nicht ausgeschlossen werden könne. 2. Darüber hinaus führt der G-BA an, dass aufgrund des sehr kleinen Studienumfangs nicht in allen Studienzentren Patienten in beide Behandlungsarme randomisiert werden konnten, was wegen des Einflusses geografischer und saisonbedingter Einflüsse auf die krankheitsinduzierende Umgebungstemperatur einen verzerrenden Einfluss haben könne. 3. Zudem merkt der G-BA an, dass vergleichende Daten nur für 26 Wochen vorliegen, was relevant zu sein scheint, da saisonale Schwankungen durch Temperaturunterschiede in Sommer- und Winterhalbjahr Auswirkungen auf die | |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Krankheitslast haben könnten und bei einer Studienlaufzeit von 26 Wochen nicht alle Jahreszeiten abgebildet seien.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Im Folgenden werden ergänzende Angaben und Klarstellungen zu den vom G-BA als unklar angesehenen Aspekten der Studie CADENZA, Part A gemacht.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In Part A der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden parallelen Studie CADENZA wurden Patienten im Verhältnis 1:1 entweder auf eine Behandlung über 26 Wochen mit Sutimlimab oder Placebo randomisiert. Sowohl das behandelnde Studienpersonal als auch die Patienten waren während der gesamten Studienphase verblindet. Behandlungsentscheidungen z. B. zu EKT wurden u. a. auf Basis der Hb-Werte getroffen. Zwar führt die Behandlung mit Sutimlimab zu einer Erhöhung der Hb-Werte, dennoch kann daraus nicht geschlossen werden, dass dies zu einer Entblindung der behandelnden Personen führt. Die Kenntnis der Hb-Werte lässt allenfalls eine Vermutung hinsichtlich der tatsächlich verabreichten Behandlung zu. Mutmaßungen dieser Art sind jedoch auch in anderen Sachlagen nicht auszuschließen, z. B. bei Auftreten therapiespezifischer | <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf dem randomisiert, kontrollierten Teil A der Studie CADENZA.</p> <p>Limitationen bezüglich des Verzerrungspotentials auf Studienebene ergeben sich daraus, dass in der Studie CADENZA Behandlungsentscheidungen (z.B. zu Erythrozytenkonzentraten) unter anderem auf Basis der Hb-Werte getroffen wurden. Eine Entblindung des behandelnden Studienpersonals durch Kenntnis der Hb-Werte, die unter Sutimlimab erhöht waren, kann daher nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Auf Endpunktebene werden die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten, insbesondere auch diejenigen zum Endpunkt Fatigue, aufgrund hoher und zwischen den Studienarmen differentiell großer Anteile fehlender Werte in der Auswertung als hoch verzerrt angesehen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Nebenwirkungen. Verdachtsmomente, die zu Spekulationen über die Gruppenzugehörigkeit eines Patienten führen, können im Rahmen jeder randomisierten und verblindeten Studie aufkommen. Im vorliegenden Fall ist eine faktische Entblindung durch die Kenntnis der Hb-Werte nicht anzunehmen und das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen.</p> <p>2. Generell ist es bei seltenen Erkrankungen naturgemäß schwierig, Studien mit großen Stichproben durchzuführen. Insbesondere ist daher zu würdigen, dass mit großen Herausforderungen eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Orphan Drugs unternommen wurde. Durch den sukzessiven und randomisierten Einschluss der Patienten in die Studie CADENZA über mehr als zwei Jahre hinweg, sind geografische wie auch saisonbedingte Einflüsse bestmöglich abgebildet. Durch die Randomisierung ist nachweislich bei nahezu sämtlichen geografischen Regionen eine Gleichverteilung erzielt worden (siehe Modul 4A, Tabelle 4-32). Zudem ist die zugrundeliegende chronische hämolytische Anämie eine dauerhafte Erkrankung, die keiner Saisonalität unterliegt, was</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>sich auch in longitudinalen Daten zum Krankheitsverlauf zeigt (Röth et al. 2022). Das Verzerrungspotential durch mögliche geografische oder saisonbedingte Einflüsse ist aus Sicht von Sanofi daher als niedrig einzustufen.</p> <p>3. Die Patienten wurden sukzessive über einen Zeitraum von 2,5 Jahren (03/2018 – 09/2020) in die CADENZA Studie eingeschlossen. Daran schloss sich eine 2-jährige offene Longitudinalstudie an. In diesem Zeitraum sind verschiedene Jahreszeiten mehrfach abgebildet und es konnten keine jahreszeitlichen Unterschiede bei der Rekrutierung oder bei den Studienergebnissen festgestellt werden. Bei der CAD handelt es sich um eine niedrig-gradige klonale lymphoproliferative Störung ohne offenkundige Malignität oder Infektion, die gekennzeichnet ist durch Komplement-vermittelte Hämolyse, Anämie, Müdigkeit, akute hämolytische Krisen und kälteinduzierten agglutinationsvermittelten Symptomen wie Akrozyanose. Eine Verschlimmerung des Schweregrads der Anzeichen und Symptome der chronischen Hämolyse bei CAD sind häufig und können z. B. durch Infektionen verursacht werden. Obwohl Schwankungen im Ausmaß der Anämie beobachtet werden, ist der</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>zugrundeliegende lymphoproliferative Prozess für den chronischen Charakter der Krankheit verantwortlich. Der Grad der Anämie korreliert tendenziell mit dem Ausmaß der Hämolyse. Die Komplementhemmung durch Sutimlimab führt zu einer Unterbrechung der Hämolyse und zu einer deutlichen Verbesserung der Anämie bei Patienten mit einem breiten Spektrum von Hb-Werten.</p> <p>Retrospektive Analysen eines anonymisierten elektronischen Patientendatensatzes (Optum®, N = 594 CAD-Patienten, 2008 bis 2016) zeigten, dass die Schwere der hämolytischen Anämie bei CAD über die Jahreszeiten konstant bleibt aufgrund dauerhafter chronischer Hämolyse. Die CAD-Krankheitslast zeigte keine jahreszeitlichen Unterschiede (Röth et al. 2022). Daher ist die Annahme einer möglichen Beeinflussung der Studienergebnisse durch jahreszeitliche Veränderungen als spekulativ zu betrachten und somit ist von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Sanofi sind die im Rahmen der Stellungnahme gemachten ergänzenden Angaben und Klarstellungen in der Beschlussfassung zu berücksichtigen.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Berentsen S. 2021. *How I treat cold agglutinin disease*. Blood 137 (10), S. 1295–1303.
2. Berentsen S., Barcellini W., D'Sa S. und Jilma, Bernd 2022. *Sutimlimab for treatment of cold agglutinin disease: why, how and for whom?* Immunotherapy 14 (15), S. 1191–1204.
3. Cella D., Sarda S. P., Hsieh R., Fishman J., Hakimi Z., Hoffman K., Al-Adhami M., Nazir J., Cutts K. und Lenderking, William R. 2022. *Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study*. Annals of hematology 101 (9), S. 1905–1914.
4. Cochrane Collaboration, Deeks J. J. und Higgins, J.P.T. 2010. *Statistical algorithms in Review Manager 5*. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/current/statistical-methods-revman5>, abgerufen am: 24/05/2022.
5. Crawford J., Cella D., Cleeland C. S., Cremieux P.-Y., Demetri G. D., Sarokhan B. J., Slavin M. B. und Glaspy, John A. 2002. *Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy*. Cancer 95 (4), S. 888–895.
6. Drüeke T. B., Locatelli F., Clyne N., Eckardt K.-U., Macdougall I. C., Tsakiris D., Burger H.-U. und Scherhag, Armin 2006. *Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia*. The New England journal of medicine 355 (20), S. 2071–2084.
7. G-BA 2022. *Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten (Pegcetacoplan): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf, abgerufen am: 12.4.2023.
8. Hill Q. A., Röth A., Jilma B., Broome C. M., Berentsen S. und Rizio, A. A. 2021. *Clinically important change in FACIT-Fatigue score for patients with cold agglutinin disease: an analysis using the phase 3 clinically important change in FACIT-Fatigue score for patients with cold agglutinin disease: an analysis using the phase 3 Cardinal and Cadenza studies*. European Hematology Association Virtual Congress 2021 k.A. (k.A.), S. Abstract EP1179.
9. Hill Q. A., Stamps R., Massey E., Grainger J. D., Provan D. und Hill, Anita 2017. *The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia*. British journal of haematology 176 (3), S. 395–411.
10. Jäger U., Barcellini W., Broome C. M., Gertz M. A., Hill A., Hill Q. A., Jilma B., Kuter D. J., Michel M., Montillo M., Röth A., Zeerleder S. S. und Berentsen, Sigbjørn 2020. *Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting*. Blood reviews 41 (k. A.), S. 100648.
11. Jansen A. J. G., Essink-Bot M.-L., Beckers E. A. M., Hop W. C. J., Schipperus M. R. und van Rhenen, D. J. 2003. *Quality of life measurement in patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes*. British journal of haematology 121 (2), S. 270–274.

12. Lefebvre P., Vekeman F., Sarokhan B., Enny C., Provenzano R. und Cremieux, Pierre-Yves 2006. *Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa*. Current medical research and opinion 22 (10), S. 1929–1937.
13. Montan I., Löwe B., Cella D., Mehnert A. und Hinz, Andreas 2018. *General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale*. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 21 (11), S. 1313–1321.
14. Mullins M., Jiang X., Bylsma L. C., Fryzek J. P., Reichert H., Chen E. C., Kummar S. und Rosenthal, Adam 2017. *Cold agglutinin disease burden: a longitudinal analysis of anemia, medications, transfusions, and health care utilization*. Blood advances 1 (13), S. 839–848.
15. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N., Balogun R. A., Klingel R., Meyer E., Pham H. P., Schneiderman J., Witt V., Wu Y., Zantek N. D., Dunbar N. M. und Schwartz, Guest Editor Joseph 2019. *Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue*. Journal of clinical apheresis 34 (3), S. 171–354.
16. Randen U., Trøen G., Tierens A., Steen C., Warsame A., Beiske K., Tjønnfjord G. E., Berentsen S. und Delabie, Jan 2014. *Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma*. Haematologica 99 (3), S. 497–504.
17. Röth A., Fryzek J., Jiang X., Reichert H., Patel P., Su J., Morales Arias J. und Broome, Catherine M. 2022. *Complement-mediated hemolysis persists year round in patients with cold agglutinin disease*. Transfusion 62 (1), S. 51–59.
18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2022. *Fachinformation Enjaymo®: Stand November 2022*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 18.11.2022.
19. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Bioverativ USA, Inc.) 2019. *CARDINAL Part A: Studienbericht*,
20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Bioverativ USA, Inc.) 2021. *CADENZA Part A: Studienbericht*,
21. Siami F. S. und Siami, Ghodrat A. 2004. *A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veterans Administration hospital*. Therapeutic apheresis and dialysis 8 (5), S. 398–403.

5.2 Stellungnahme des vfa

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 24.4.2023 |
| Stellungnahme zu | Sutimlimab (Enjaymo) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. April 2023 eine Nutzenbewertung zu Sutimlimab (Enjaymo) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Sutimlimab ist zugelassen zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit. Die Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Studie sieht die Geschäftsstelle positive Effekte bei Fatigue mittels FACIT-Fatigue. Ein Zusatznutzen gilt für das Orphan Drug Sutimlimab als belegt. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> | |
| <p>Relevante Teile der Zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (wie z.B. der primäre Studienendpunkt Therapieansprechen) mit dem Verweis auf die „nicht-gegebene Patientenrelevanz“ nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz</p> | <p>Der Endpunkt Therapieanspreche besteht aus den Teilkomponenten „Hb-Wert“, „Keine Bluttransfusion“ und „Keine CAD-Behandlung“.</p> <p><u>Patientenrelevanz und Validität</u></p> <p>Hb-Wert:</p> <p>Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Die Ursachen für eine Veränderung im Laborparameter können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf die CAD. Der Hb-Wert ist neben weiteren Faktoren ein Parameter, der in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Anämie und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p> | <p>Keine Bluttransfusion:</p> <p>In der Studie CADENZA haben nur 3 Personen im Sutimlimab-Arm eine Bluttransfusion in den letzten 12 Monaten erhalten, weshalb für die Studienpopulation nicht von einer Transfusionsabhängigkeit auszugehen ist (und die Transfusionsbedürftigkeit als unklar eingeschätzt wird).</p> <p>Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungszeit (21 Wochen), für die eine vergleichende Erhebung in der RCP der Studie CADENZA erfolgte, lassen sich zudem keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten.</p> <p>Keine CAD-Behandlung:</p> <p>Es gilt ein ähnlicher Sachverhalt wie für die Transfusionsfreiheit. Auch hier handelt es sich um eine kurzfristige Vermeidung von „nicht erlaubter“ Begleitmedikation, woraus sich keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Begleitbehandlungen ableiten lassen. Da der eingeschlossenen Studienpopulation keine Rituximab-Monotherapie binnen 3 Monaten oder Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Medikamenten) binnen 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie erlaubt war, ist anzunehmen, dass es sich grundsätzlich um eine Studienpopulation handelt, die keine oder nur eine eingeschränkte Behandlungsbedürftigkeit hat. CAD-Behandlungen waren laut Protokoll verboten und führten zum Abbruch der Studie. Da die Kriterien, nach denen Die CAD-Behandlung als notwendig erachtet wurde, nicht</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>beschrieben sind, wird die Patientenrelevanz der Behandlungsfreiheit über 21 Wochen als nicht gegeben eingeschätzt.</p> <p>Zusammenfassend ist die Patientenrelevanz und Validität des kombinierten Endpunkts und seiner Teilkomponenten als nicht-gegeben anzusehen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literatur:

5.3 Stellungnahme der Universität Ulm

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 24.04.2023 |
| Stellungnahme zu | Sutimlimab <i>Dossiernummer 2023-01-01-D-897</i> |
| Stellungnahme von | <i>Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier Dr. med. Britta Höchsmann Dr. med. Sixten Körper Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm Institut für Transfusionsmedizin der Universität Ulm Helmholtzstraße 10 89081 Ulm</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, Dr. med. Britta Höchsmann, Dr. med. Sixten Körper: Universität Ulm

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | |
| | |
| | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, Dr. med. Britta Höchsmann, Dr. med. Sixten Körper: Universität Ulm

| | | |
|------------------------|--|---|
| <p>Seite Zeile</p> | <p>Seite 18, Abschnitt 2.3.2.1 Therapieansprechen, sowie Seite 19, Abschnitt „Patientenrelevanz und Validität“</p> <p>Zeilen 4 - 6</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |
| | <p>Anmerkung zu: <i>Der Endpunkt „Therapieansprechen“ bestehend aus den Teilkomponenten „Hb-Wert“, „keine Bluttransfusion“ und „keine CAD-Behandlung“ wird in der Nutzenbewertung als primärer Endpunkt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz ergänzend abgebildet.</i></p> <p>Dieser Endpunkt, welcher auch der primäre Endpunkt der CADENZA-Studie war, sollte nicht nur ergänzend berücksichtigt werden. Bei der CAD ist die Anämie nicht nur ein Begleitsymptom, sondern steht bei der CAD als hämolytische Anämie im Zentrum der Pathophysiologie der Erkrankung. Entsprechend wird die Hämolyse in den diagnostischen Kriterien berücksichtigt und die Bewertung der Krankheitsaktivität schließt Hämolyse-Parameter und insbesondere auch die Hämoglobinkonzentration ein [1; Tabelle 3] [2]; [3, siehe Abb. 4].</p> <p>Entsprechend sind international als Ansprechkriterien auch eine Besserung einer Anämie, eine Besserung, oder die Abwesenheit der Zeichen einer Hämolyse, oder eine Transfusionsfreiheit allgemein akzeptiert [4; siehe Tabelle 2].</p> | <p>Der Endpunkt Therapieanspreche besteht aus den Teilkomponenten „Hb-Wert“, „Keine Bluttransfusion“ und „Keine CAD-Behandlung“.</p> <p><u>Patientenrelevanz und Validität</u></p> <p>Hb-Wert: Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Die Ursachen für eine Veränderung im Laborparameter können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf die CAD. Der Hb-Wert ist neben weiteren Faktoren ein Parameter, der in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Anämie und zur Therapiesteuerung herangezogen wird.</p> <p>Keine Bluttransfusion: In der Studie CADENZA haben nur 3 Personen im Sutimlimab-Arm eine Bluttransfusion in den letzten 12 Monaten erhalten, weshalb für die Studienpopulation nicht von einer Transfusionsabhängigkeit auszugehen ist (und die Transfusionsbedürftigkeit als unklar eingeschätzt wird).</p> <p>Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungszeit (21 Wochen), für die eine vergleichende Erhebung in der RCP der Studie CADENZA erfolgte, lassen sich zudem keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten.</p> |

| | | |
|----------------|--|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung: Der primäre Endpunkte der CADENZA-Studie sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden (nicht nur „ergänzend“).</p> | <p>Keine CAD-Behandlung: Es gilt ein ähnlicher Sachverhalt wie für die Transfusionsfreiheit. Auch hier handelt es sich um eine kurzfristige Vermeidung von „nicht erlaubter“ Begleitmedikation, woraus sich keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Begleitbehandlungen ableiten lassen. Da der eingeschlossenen Studienpopulation keine Rituximab-Monotherapie binnen 3 Monaten oder Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Medikamenten) binnen 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie erlaubt war, ist anzunehmen, dass es sich grundsätzlich um eine Studienpopulation handelt, die keine oder nur eine eingeschränkte Behandlungsbedürftigkeit hat. CAD-Behandlungen waren laut Protokoll verboten und führten zum Abbruch der Studie. Da die Kriterien, nach denen Die CAD-Behandlung als notwendig erachtet wurde, nicht beschrieben sind, wird die Patientenrelevanz der Behandlungsfreiheit über 21 Wochen als nicht gegeben eingeschätzt. Zusammenfassend ist die Patientenrelevanz und Validität des kombinierten Endpunkts und seiner Teilkomponenten als nicht-gegeben anzusehen.</p> |
| Seite Zeile | Seite 19, Abschnitt „Hb-Wert Zeile 25 ff. | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |

| | |
|---|-----------------------------------|
| <p>Anmerkung: Es wird in der Nutzenbewertung damit argumentiert, dass der Endpunkt ein Laborparameter ohne direkten Symptombefund darstellt. Als Begründung werden die Arbeiten von Berentsen <i>et al.</i>, Blood 2020, und Mullins <i>et al.</i>, Blood Adv 2017 zitiert (Zitate Nr. 2 und Nr. 19 der Literaturliste der Nutzenbewertung auf S.68) und argumentiert: <i>„Diese vorgelegten Untersuchungen [2, 19] zeigen, dass Personen mit identischen Hb-Werten sehr unterschiedliche Symptomatiken erfahren können, weshalb der Hb-Wert als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet wird.“</i></p> <p>Die zitierte Literatur enthält keine Daten, welche die Aussage untermauert. Die Beobachtungsstudie von Berentsen <i>et al.</i> definiert in ihrem Protokoll das Therapieansprechen basierend auf einem Hämoglobinanstieg, oder einer Normalisierung des Hämoglobinwertes in Verbindung mit Transfusionsfreiheit [1, Seite 482]. Darüber hinaus werden die Hämoglobinwerte in Tabelle 3 dieser Publikation als Marker der „Disease Activity“ dargestellt. Weiterhin wird in diesem Kontext die Arbeit von Mullins <i>et al.</i> (Zitat Nr. 19 in der Nutzenbewertung) zitiert. Diese zeigt jedoch vor allem die Variabilität der Anämie im Langzeitverlauf der in dieser Arbeit untersuchten Patienten: <i>„Seventytwo percent of the patients had at least one severe anemia event within the first year of follow-up. This severity of anemia varied for each patient over time, with many patients remaining severely anemic despite receiving multiple therapies. Overall, there were 7.1 severe anemia events per patient-year, 10.8 moderate events per patient-year and 8.0 mild events per patient-year during the follow-up period.“</i> [5; Seite 843]. In dieser Publikation werden mit einem medianen Follow-up von 4,9 Jahren die Patientverläufe sorgfältig zusammengestellt. Aus klinischer Sicht, bestätigt durch diese Publikation, sprechen die klinischen</p> | <p>Siehe Kommentierung zuvor.</p> |
|---|-----------------------------------|

| | | |
|----------------|---|--|
| | <p>Verläufe nicht gegen die Patientenrelevanz des primären Endpunktes, sondern unterstützen die Bedeutung eines kombinierten Endpunktes, welcher sowohl Anämie, als auch Transfusionsbedarf sowie Abwesenheit weiterer CAD-Behandlung berücksichtigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der primäre Endpunkte der CADENZA-Studie sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden (nicht nur „ergänzend“).</p> | |
| Seite Zeile | <p>Seite 20: Patientenrelevant und Validität unter Abschnitt „<i>keine CAD-Behandlung</i>“ Zeile 17 ff.</p> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | <p>Anmerkung: In der Bewertung wird damit argumentiert, dass es sich in den Studien grundsätzlich um eine Studienpopulation handelt, „<i>die keine, oder nur eine eingeschränkte Behandlungsbedürftigkeit hat.</i>“ (S.20, Z.17ff Nutzenbewertung). Dies wird daraus abgeleitet, dass in der eingeschlossenen Studienpopulation keine Rituximab-Monotherapie binnen drei Monaten, oder Rituximab-Kombinationstherapien binnen sechs Monaten vor Aufnahme in die Studie erlaubt war.</p> <p><u>Kommentierung:</u> Sutimlimab ist die erste zugelassene, zielgerichtete Therapie der Kälteagglutinin-Krankheit. Vor Zulassung von Sutimlimab war keine spezifische, zielgerichtete Therapie verfügbar. Rituximab als Monotherapie, oder in den oben genannten</p> | Siehe Kommentierung zuvor. |

Kombinationstherapien mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Medikamenten, ist für die Behandlung der Kälteagglutinin-Krankheit nicht zugelassen. Die Ansprechrate auf Rituximab-Therapie oder Rituximab-Monotherapie ist variabel (siehe [6] und häufig nur transient (siehe [6]). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Rituximab-Monotherapie betrug in einer früheren Studie 1,5 Monate (Bereich von 0,5 – 4,0 Monate). Die Berücksichtigung der Vortherapie in den Eligibilitätskriterien der Studien war daher sinnvoll, um ein Ansprechen im Kontext der Sutimlimab-Therapie bewerten zu können und ein verzögertes Ansprechen auf vorangegangene anderweitige CAD-Therapien auszuschließen.

In der Gesamtschau ist somit festzustellen, dass eine Rituximab-Monotherapie, oder Rituximab-haltige Kombinationstherapie weder zugelassen sind, noch regelhaft bei einem hohen Anteil der Patienten zu einem langfristigen Ansprechen führen. Daher ermöglicht der Ausschluss einer solchen Vortherapie in einem definierten Zeitfenster nicht die Schlussfolgerung, dass es sich um eine Studienpopulation handelt, die keine, oder nur eine eingeschränkte Behandlungsbedürftigkeit hat.

Die Nichtanwendung einer nicht zugelassenen Therapie kann nicht als Argument für die fehlende Behandlungsbedürftigkeit der Studienpopulation bewertet werden. Häufig wird die Erstattung einer Therapie in einer Off-Label Indikation von den Kostenträgern sogar abgelehnt.

Weiterhin macht die Operationalisierung der Beurteilbarkeit des Ansprechens auf die Prüfsubstanz sogar erforderlich, solche Vortherapien in einem definierten Zeitfenster vor Aufnahme in die klinische Prüfung auszuschließen.

| | | |
|----------------|--|--|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Bewertung wird die Patientenrelevanz und die Validität des kombinierten Endpunktes sowohl im Hinblick auf die Bedeutung der Anämie und des Transfusionsbedarfs als auch im Hinblick auf die Behandlungsbedürftigkeit der Studienpopulation infrage gestellt. Diese Prämissen der Bewertung sind aufgrund der oben genannten Aspekte nicht zutreffend. Entsprechend muss die Bewertung revidiert werden.</p> | |
| Seite Zeile | <p>Seite 35, Tabelle 11, Verzerrungspotenzial</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | <p>Anmerkungen: Der Bericht geht davon aus, dass aufgrund des großen Einflusses von geographischen und saisonbedingten Einflüssen auf die Umgebungstemperatur, welche ein krankheitsinduzierender Faktor ist, ein verzerrender Einfluss bestand.</p> <p>Dies kann aus klinischer Sicht nicht bestätigt werden. Der Einfluss der Umgebungstemperatur ist individuell variabel – in Abhängigkeit von der thermalen Amplitude des zugrunde liegenden Auto-Antikörpers. Insgesamt zeigen Auswertungen, dass die saisonalen Schwankungen (und damit auch Temperatureinflüsse) gering sind [7]. Die CAD ist als chronische Erkrankung einzustufen – unabhängig</p> | Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. |

| | | |
|--|----------------------------|--|
| | von saisonalen Einflüssen. | |
|--|----------------------------|--|

Literaturverzeichnis

(alle Arbeiten sind dieser Stellungnahme im Volltext beigelegt, jeweils mit der fortlaufenden Nummer entsprechend des Literaturverzeichnisses am Beginn des Dateinamens).

1. Sigbjørn Berentsen, Wilma Barcellini, Shirley D'Sa, Ulla Randen, Tor Henrik Anderson Tvedt, Bruno Fattizzo, Einar Haukås, Megan Kell, Robert Brudevold, Anders E. A. Dahm, Jakob Dalgaard, Hege Frøen, Randi Fykse Hallstensen, Pernille H. Jæger, Henrik Hjorth-Hansen, Agnieszka Malecka, Markku Iksman, Jürgen Rolke, Mallika Sekhar, Jon Hjamlar Sørbrø, Eirik Tjønnfjord, Galina Tsykunova, Geir E. Tjønnfjord
Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients
Blood 2020 Jul 23;136(4):480-488. Doi: 10.1182/blood2020005674
2. Sigbjørn Berentsen
How I manage patients with cold agglutinin disease
Br J Haematol. 2018 May;181(3):320-330. Doi: 10.1111/bjh.15109. Epub 2018 Jan 24
3. Sigbjørn Berentsen
New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia
Front Immunol. 2020 Apr 7;11:590. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00590. eCollection 2020
4. Sigbjørn Berentsen
Cold agglutinin disease
Hematology Am Soc Hematol Educ Programm. 2016 Dec 2;2016(1);226-231
5. Megan Mullins, Yiaohui Jiang, Lauren C. Bylsma, Jon P. Fryzek, Heidi Reichert, Evan C. Chen, Shivaani Kummar, Adam Rosenthal
Cold agglutinin disease burden: a longitudinal analysis of anemia, medications, transfusions, and health care utilization
6. Sigbjørn Berentsen, Elling Ulvestad, Bjørn Tore Gjertsen, Henrik Hjorth-Hansen, Ruth Langholm, Håvar Knutsen, Waleed Ghanima, Fuad Victor Shammam, Gejr E. Tjønnfjord
Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients
Blood 2004 Apr 15;103(8):2925-8 doi: 10.1182/blood-2003-10-3597
7. Alexander Röth, Jon Fryzek, Xiaohui Jiang, Heidi Reichert, Parija Patel, Jun Su, Jaime Morales Arias, Catherine M. Broome
Complement-mediated hemolysis persists year round in patients with cold agglutinin disease
Transfusion 2022 Jan;62(1);51-59 doi: 10.1111/trf.16745. Epub 2021 Nov 23

5.4 Stellungnahme der DGHO

| | |
|-------------------|----------------|
| Datum | 24. April 2023 |
| Stellungnahme zu | Sutimlimab |
| Stellungnahme von | <i>DGHO</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|------------------------------|--------------------|---|--------------------|------------------------------|--|------|--|-----------------|-----|--------------|--------------------|--------------|--------------------|---|---|--------------|---------|----------------|---|---|--|
| <p>Diese frühe Nutzenbewertung ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für die Kälteagglutinin-Krankheit. Sutimlimab ist zugelassen zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (Cold Agglutinin Disease, CAD). Aufgrund des Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>kein Vorschlag</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | | | | G-BA | | Pharmazeutischer Unternehmer | | G-BA | | Subpopulationen | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | - | - | beträchtlich | Hinweis | kein Vorschlag | - | <p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p> | |
| G-BA | | Pharmazeutischer Unternehmer | | G-BA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Subpopulationen | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - | - | beträchtlich | Hinweis | kein Vorschlag | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung sind diese Studien <ul style="list-style-type: none"> ○ CADENZA: randomisiert, Placebo-kontrolliert bei Pat. ohne Bedarf an Erythrozytentransfusionen in den 6 Monaten vor Studieneinschluss ○ CARDINAL: einarmig bei Pat. mit Bedarf an Erythrozytentransfusionen in den 6 Monaten vor Studieneinschluss • Sutimlimab führte gegenüber Placebo zu einem signifikanten Anstieg des Hämoglobingehaltes. • Sutimlimab führte gegenüber Placebo und im intraindividuellen Vergleich zur signifikanten Verbesserung der Fatigue-Symptomatik. • Sutimlimab ist gut verträglich. Kritisch ist die Beachtung der Impfpfehlungen, analog zu anderen Therapien mit Komplement-Inhibitoren. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Sutimlimab ist ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei CAD und führt zur Verbesserung von patientenrelevanten Parametern der klinischen Symptomatik. Sutimlimab ist das erste, für die Therapie der CAD zugelassene Arzneimittel.</p> | |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Die Kälteagglutininkrankheit gehört zu den autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA). Sie ist eine seltene, erworbene Erkrankung [1]. Auslöser sind monoklonale IgM-Antikörper, die bei niedrigen Temperaturen an Erythrozyten binden. Unterschieden werden die primäre und die sekundäre CAD. Bei der primären CAD ist im Knochenmark eine klonale, lymphoproliferative Vermehrung von B-Lymphozyten nachweisbar. In der aktuellen WHO Klassifikation wird die CAD erstmals unter den lymphatischen Neoplasien aufgeführt [2]. Sekundäre CAD kann nach Infektionen, bei rheumatischen Erkrankungen und bei hämatologischen Neoplasien auftreten.</p> <p>Patientinnen und Patienten (Pat.) mit CAD leiden vor allem unter einer chronischen Anämie, einer ausgeprägten Fatigue-Symptomatik und akuten hämolytischen Krisen. Weitere Symptome können u. a. Akrozyanose und thromboembolische Komplikationen sein. Genaue Zahlen zur Inzidenz fehlen. Sie kann in Deutschland auf 1-5 pro 1.000.000 / Jahr geschätzt werden [3]. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, die Häufigkeit nimmt mit zunehmendem Alter zu.</p> | |
| <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine evidenzbasierte Standardtherapie auf der Basis randomisierter Studien gibt es für die CAD nicht. Die Empfehlungen umfassen allgemeine Maßnahmen (Vermeidung von Kälteexposition) und spezifische Maßnahmen wie den Einsatz antineoplastischer bzw. immunsuppressiver Arzneimittel. Steroide sind nicht wirksam [4, 5]. In der Erstlinientherapie behandlungsbedürftiger Pat. wird derzeit der Einsatz des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab empfohlen. Die Rate partieller Remissionen liegt bei etwa 50% mit einer medianen Remissionsdauer <1 Jahr [6, 7]. Die Kombination mit Zytostatika wie Bendamustin und Fludarabin erhöht die Remissionsrate, ist aber mit einer höheren Nebenwirkungsrate assoziiert [8, 9]. Die früher empfohlene Therapie mit Cyclophosphamid gehört heute nicht zum Standard.</p> <p>Aktuell gibt es in Deutschland keine, für die CAD zugelassenen Arzneimittel.</p> | |

| Allgemeine Anmerkung | | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-----------|---------------|----------------|--|--------------------------------|---|--------------|-----------|---------------|----------------|---|-------------------------|-----------------------------------|--------------|---|---------|------------|----|--|--------------------------------|--|---------------|--|---|------------|----|------------------------|------|------|--|
| <p>Eine zentrale Rolle in der Pathogenese der CAD spielt die Induktion der Hämolyse über die klassische Komplement-Aktivierung [10]. Sutimlimab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen C1s. Daten zur Wirksamkeit von Sutimlimab bei der CAD sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Sutimlimab bei der CAD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>Therapieansprechen² (OR³)</th> <th>Hb Anstieg⁴</th> <th>Transfusionsfreiheit⁵</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CADENZA [11]</td> <td>CAD, keine Erythrozytentransfusion innerhalb der letzten 6 Monate</td> <td>Placebo</td> <td>Sutimlimab</td> <td>42</td> <td>15,0 vs 72,7⁶ 15,94⁷ p < 0,001</td> <td>15,0 vs 72,7 p = 0,0002</td> <td>80,0 vs 81,8 n. s.⁸</td> </tr> <tr> <td>CARDINAL [12]</td> <td>CAD, ≥1 Erythrozytentransfusion innerhalb der letzten 6 Monate</td> <td>.</td> <td>Sutimlimab</td> <td>24</td> <td>54,2 p < 0,0001</td> <td>70,8</td> <td>62,5</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | Studie / Jahr | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | Therapieansprechen ² (OR ³) | Hb Anstieg ⁴ | Transfusionsfreiheit ⁵ | CADENZA [11] | CAD, keine Erythrozytentransfusion innerhalb der letzten 6 Monate | Placebo | Sutimlimab | 42 | 15,0 vs 72,7 ⁶ 15,94 ⁷ p < 0,001 | 15,0 vs 72,7 p = 0,0002 | 80,0 vs 81,8 n. s. ⁸ | CARDINAL [12] | CAD, ≥1 Erythrozytentransfusion innerhalb der letzten 6 Monate | . | Sutimlimab | 24 | 54,2 p < 0,0001 | 70,8 | 62,5 | |
| Studie / Jahr | Risikogruppe | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | Therapieansprechen ² (OR ³) | Hb Anstieg ⁴ | Transfusionsfreiheit ⁵ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CADENZA [11] | CAD, keine Erythrozytentransfusion innerhalb der letzten 6 Monate | Placebo | Sutimlimab | 42 | 15,0 vs 72,7 ⁶ 15,94 ⁷ p < 0,001 | 15,0 vs 72,7 p = 0,0002 | 80,0 vs 81,8 n. s. ⁸ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CARDINAL [12] | CAD, ≥1 Erythrozytentransfusion innerhalb der letzten 6 Monate | . | Sutimlimab | 24 | 54,2 p < 0,0001 | 70,8 | 62,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² Therapieansprechen – keine Erythrozytentransfusion von Woche 5 bis Woche 26 <u>und</u> Anstieg des mittleren Hb-Wert um ≥ 1,5 g/dL gegenüber Baseline in den Wochen 23, 25 und 26 <u>und</u> keine Behandlungen gegen CAD von Woche 5 bis Woche 26, Rate in %; ³ OR - Odds Ratio; ⁴ Anstieg des mittleren Hb-Wert um ≥ 1,5 g/dL, Rate in %; ⁵ keine Erythrozytentransfusion von Woche 5 bis Woche 26, Rate in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Odds Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| Sutimlimab war von der FDA im Februar 2022, von der EMA im November 2022 zur Therapie der CAD zugelassen worden. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>4. Dossier und Bewertung von Sutimlimab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den aktuellen Empfehlungen. Mangels Zulassungen gibt es keine singuläre Vergleichstherapie.</p> | |
| | <p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung und der Zulassung sind die beiden internationalen, multizentrischen Studien CADENZA und CARDINAL.</p> <p>CADENZA ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase III. Aufgenommen wurden Pat. mit einer primären CAD, einem Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dL und einem Bilirubinwert oberhalb des Normbereichs. Ausschlusskriterium war die Transfusion mit Erythrozyten in den letzten 6 Monaten.</p> <p>CARDINAL ist eine einarmige Phase III-Studie. Aufgenommen wurden Pat. mit einer primären CAD, einem Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dL, einem Bilirubinwert <u>und</u> Transfusion mit Erythrozyten in den letzten 6 Monaten.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [11, 12].</p> | <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der beiden pivotalen, Phase III Studien CADENZA und CARDINAL vorgelegt. Beide Studien sind abgeschlossen.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sutimlimab wird der randomisiert kontrollierte Teil der Studie CADENZA (Teil A) herangezogen, da es sich hierbei um kontrollierte Daten handelt, die vergleichende Aussagen erlauben und die gegenüber den unkontrollierten Daten der CARDINAL Studie einer höheren Evidenzstufe zuzuordnen sind.</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | | Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in der Studie CARDINAL bezüglich Patienten mit Bluttransfusion in der jüngeren Krankengeschichte eine andere Population untersucht wurde als in der Studie CADENZA, wird die Studie CARDINAL allerdings ergänzend dargestellt. |
| | <p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei der CAD, sie war kein Studienendpunkt von CADENZA und von CARDINAL. Während der randomisierten Phase von CADENZA verstarb kein Patient. Während der Erweiterungsphase verstarb ein Patient. In der ersten Phase von CARDINAL verstarb ein Patient, zwei weitere Pat. verstarben während der Erweiterungsphase.</p> | Das Gesamtüberleben wurde in der Studie CADENZA nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Im Rahmen des Teil A ist in keinem Studienarm ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Therapieansprechen</p> <p>Primärer Endpunkt war das Therapieansprechen. Dieser kombinierte Endpunkt war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Erythrozytentransfusion von Woche 5 bis Woche 26 <u>und</u> - Anstieg des mittleren Hb-Wert um $\geq 1,5$ g/dL gegenüber Baseline in den Wochen 23, 25 und 26 <u>und</u> - keine Behandlungen gegen CAD von Woche 5 bis Woche 26. <p>In CADENZA zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei diesem kombinierten Endpunkt zugunsten von Sutimlimab. Der Unterschied war bedingt durch den Anstieg des mittleren Hb-Wertes. Bei den beiden anderen Parametern des kombinierten Endpunktes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.</p> | |
| | <p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur patientenbezogenen Lebensqualität wurden mittels des validierten Fragebogens SF-12 erhoben. Hier zeigte sich in CADENZA kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Daten sind graphisch in der Publikation der Ergebnisse dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Einfluss von Sutimlimab auf Fatigue bei CAD [12]</p> | <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie CADENZA mittels des Short-Form 12 Health Survey (SF-12) erhoben.</p> <p>Es zeigt sich dabei weder für den psychischen Summscore (MCS) noch für den körperlichen Summscore (PCS) ein statistisch</p> |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|---|-------------------|----------------------|---|----|----|---|----|----|---|----|----|---|----|----|---|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | <div data-bbox="593 531 1272 1034" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Approximate data from the FACIT-Fatigue score graph</caption> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Placebo (Mean SE)</th> <th>Sutimlimab (Mean SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>B</td><td>33</td><td>30</td></tr> <tr><td>1</td><td>33</td><td>37</td></tr> <tr><td>3</td><td>34</td><td>39</td></tr> <tr><td>5</td><td>35</td><td>40</td></tr> <tr><td>7</td><td>35</td><td>40</td></tr> <tr><td>9</td><td>34</td><td>40</td></tr> <tr><td>11</td><td>34</td><td>41</td></tr> <tr><td>13</td><td>33</td><td>42</td></tr> <tr><td>15</td><td>35</td><td>42</td></tr> <tr><td>17</td><td>33</td><td>43</td></tr> <tr><td>19</td><td>34</td><td>43</td></tr> <tr><td>21</td><td>34</td><td>43</td></tr> <tr><td>23</td><td>34</td><td>43</td></tr> <tr><td>25</td><td>33</td><td>43</td></tr> <tr><td>26</td><td>33</td><td>42</td></tr> </tbody> </table> </div> <p data-bbox="286 1070 1547 1174">Sutimlimab führte gegenüber Baseline und im Vergleich zum Placebo-Arm zu einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores. In CARDINAL zeigte sich im intraindividuellen Vergleich in Woche 26 eine deutliche Verbesserung des körperlichen Befindens und der Belastung durch die Erkrankung.</p> <p data-bbox="286 1198 1576 1265">Zusätzlich wurde die FACIT-Fatigue Skala zur Erfassung der Belastung durch Fatigue eingesetzt. Hier zeigte sich nach 26 Wochen mit 8,93 Punkten ein signifikanter Unterschied zugunsten von Sutimlimab.</p> | Week | Placebo (Mean SE) | Sutimlimab (Mean SE) | B | 33 | 30 | 1 | 33 | 37 | 3 | 34 | 39 | 5 | 35 | 40 | 7 | 35 | 40 | 9 | 34 | 40 | 11 | 34 | 41 | 13 | 33 | 42 | 15 | 35 | 42 | 17 | 33 | 43 | 19 | 34 | 43 | 21 | 34 | 43 | 23 | 34 | 43 | 25 | 33 | 43 | 26 | 33 | 42 | <p data-bbox="1608 531 2063 598">signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p data-bbox="1608 927 2074 1026">Daten zur Fatigue wurden in der Studie CADENZA anhand des FACIT-Fatigue Fragebogens erhoben.</p> <p data-bbox="1608 1050 2074 1394">Es zeigt sich in der mittleren Veränderung von Baseline zum Behandlungsbewertungszeitpunkt (TAT; Woche 23, 25 und 26) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Sutimlimab. Der Anteil fehlender Werte zum TAT beträgt 14 % im Sutimlimab-Arm und 0 % im Vergleichsarm. Auf Basis der standardisierten</p> |
| Week | Placebo (Mean SE) | Sutimlimab (Mean SE) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | 33 | 30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 33 | 37 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 34 | 39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 35 | 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 35 | 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 34 | 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | 34 | 41 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | 33 | 42 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 35 | 42 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | 33 | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 19 | 34 | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | 34 | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 23 | 34 | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | 33 | 43 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 26 | 33 | 42 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen. |
| | <p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In CADENZA traten im Sutimlimab-Arm schwere Nebenwirkungen mit CTCAE Grad 3/4 nicht häufiger auf, 22,7 vs 15,0%. Häufiger zeigten sich im Sutimlimab-Arm Kopfschmerzen, arterielle Hypertonie, Rhinitis, Raynaud-Symptomatik und Akrozyanose.</p> <p>13,6% der Pat. im Sutimlimab-Arm brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, verglichen mit 0% im Kontrollarm.</p> | Bei den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. |
| | <p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Als positives Ergebnis wird nur der Einfluss von Sutimlimab auf die Fatigue-Symptomatik bewertet.</p> | |
| | <p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>CAD ist eine sehr seltene, hämatologische Erkrankung mit großem, ungedecktem, medizinischem Bedarf. Die Komplement-Aktivierung ist einer der zentralen Pathomechanismen für die hämolytische Anämie und für einen relevanten Teil der klinischen Symptomatik. Es ist konsequent, die Hemmung der Komplement-Aktivierung als Ansatzpunkt für eine gezielte Therapie bei der CAD zu wählen und besonders begrüßenswert, dass dieser</p> | In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse steht dem Vorteil beim Endpunkt Fatigue kein Nachteil gegenüber. Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Sutimlimab zur |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Ansatz im Rahmen einer randomisierten, klinischen Studie überprüft wurde. Im Kontext dieser Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Punkte zu diskutieren.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>In CADENZA wurde ein kombinierter Endpunkt aus laborchemischen und klinischen Parametern gewählt. Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zugunsten von Sutimlimab. Dieser war allerdings letztlich ausschließlich durch den Hb-Anstieg bedingt. Der Anstieg des Hämoglobingehaltes „beweist“ das zugrundeliegende Therapiekonzept der nachhaltigen Hemmung der Hämolyse durch Sutimlimab.</p> <p>Das Fehlen eines Unterschieds bei der Transfusionspflichtigkeit ist nicht wirklich überraschend, weil in CADENZA eine Gruppe von Pat. ohne Transfusionsbedarf in der Vorphase der Studie ausgewählt wurde. Der fehlende Unterschied beim Parameter „Therapiebedürftigkeit der CAD“ ist vor allem auf die relativ kurze Beobachtungszeit der Pat. und das gute Ansprechen in dieser Studie zurückzuführen.</p> <p>Aus klinischer Sicht ist vor allem der Einfluss von Sutimlimab auf die patientenrelevante Fatigue-Symptomatik zu betonen.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die große Mehrzahl der von den Pat. berichteten Nebenwirkungen waren durch die Grundkrankheit bedingt. Sutimlimab ist gut verträglich. Kritisch im Management dieser Pat. ist die Beachtung der Empfehlungen zu Impfungen vor Beginn einer Therapie mit Sutimlimab, vergleichbar mit den Empfehlungen zu anderen Therapien mit Komplement-Inhibitoren.</p> | <p>Behandlung der hämolytischen Anämie bei Erwachsenen mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD) als gering ein.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 136: 480-488, 2020. DOI: [10.1182/blood.2020005674](https://doi.org/10.1182/blood.2020005674).
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
3. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, et al.: Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 91:460-466, 2006. PMID: **16585012**
4. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016:226-231. 2016. DOI: [10.1182/asheducation-2016.1.226](https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.226)
5. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al.: Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 41:100648, 2020. DOI: [10.1016/j.blre.2019.100648](https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648)
6. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al.: Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 103: 2925-2928, 2004. DOI: [10.1182/blood-2003-10-3597](https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3597)
7. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al.: Efficacy and safety of rituximab in autoimmune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev* 14:304-313, 2015. DOI: [10.1016/j.autrev.2014.11.014](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.014)
8. Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al.: Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 130:537-541, 2017. DOI: [10.1182/blood-2017-04-778175](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778175)
9. Berentsen S, Randen U, Vagan AM, et al.: High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 116:3180-3184, 2010. DOI: [10.1182/blood-2010-06-288647](https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-288647)
10. Röth A, Fryzek J, Jiang X, et al.: Complement-mediated hemolysis persists year round in patients with cold agglutinin disease. *Transfusion* 62:51-59, 2022. DOI: [10.1111/trf.16745](https://doi.org/10.1111/trf.16745)
11. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al.: Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Engl J Med* 384:1323-1334, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2027760](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027760)
12. Röth A, Berentsen S, Barcellini W et al.: Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood* 140:980-991, 2022. DOI: [10.1182/blood.2021014955](https://doi.org/10.1182/blood.2021014955)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sutimlimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 2. Mai 2023
von 10.00 Uhr bis 10.39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Wimmer

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Lampert

Herr Dr. Schnitzer

Angemeldete Teilnehmende des **Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH:**

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier

Herr Dr. Körper

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.:**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Röth

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute Anhörungen und beginnen mit Sutimlimab, Markteinführung Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 3. April 2023. Es geht um die Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD. Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Prof. Dr. Schrezenmeier, Frau Dr. Höchsmann und Herr Dr. Körper vom Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm und vom Institut für Transfusionsmedizin der Universität Ulm sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi müssten anwesend sein Herr Dr. Wimmer, Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Lampert und Herr Dr. Schnitzer, für das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH Herr Prof. Dr. Schrezenmeier – Fragezeichen –, Herr Dr. Körper – Fragezeichen –, von der DGHO Herr Prof. Dr. Wörmann und Herr Prof. Dr. Röth sowie vom vfa Herr Rasch. Ich frage noch einmal nach Herrn Schrezenmeier und Herrn Körper. Beide sind nicht anwesend.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die Dossierbewertung und den Wirkstoff einzugehen. Danach treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Sanofi?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Das mache ich, Herr Prof. Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kienitz, bitte.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Sutimlimab im Anwendungsgebiet der Behandlung der Kälteagglutinin-Krankheit, im Folgenden kurz CAD für die englische Bezeichnung Cold Agglutinin Disease genannt, mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen zunächst das anwesende Team von Sanofi vorstellen: Frau Dr. Annette Lampert aus meiner Abteilung zeichnet verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers, das unserer heutigen Diskussion zugrunde liegt. Der Bereich Medizin ist durch Herrn Dr. Wolfram Wimmer vertreten, und Herr Dr. Steffen Schnitzer ist für den Bereich Value und Access zuständig. Mein Name ist Dr. Karsten Kienitz, und ich leite bei Sanofi in der Abteilung Evidenzbasierte Medizin den Bereich für onkologische und seltene Erkrankungen.

Im Folgenden möchte ich nochmals darlegen, warum wir von der hohen Relevanz von Sutimlimab und vom Nachweis seiner positiven Effekte für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet CAD überzeugt sind und die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für gerechtfertigt halten.

Zum Ersten besteht im Anwendungsgebiet ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf, dem bisher jedoch ein Mangel an zugelassenen und insbesondere dauerhaft wirksamen Behandlungsoptionen gegenübersteht. Bei der CAD handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, von der in Deutschland schätzungsweise zwischen fünf und 20 Personen pro einer Million Einwohner betroffen sind. Die CAD ist eine Form der autoimmunhämolytischen Anämie, bei der das Immunsystem der Betroffenen die eigenen

Erythrozyten angreift. Dadurch werden die Erythrozyten zerstört und es kommt zu einer chronischen Hämolyse.

Dementsprechend sind die Symptome der CAD typisch für eine Anämie und umfassen Blässe, starke chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen, Belastungsdyspnoe, Tachykardie oder Schwindel. Des Weiteren treten Ikterus und Urtikaria bei den Patienten auf. Die Erkrankung fluktuiert intraindividuell in ihrer Ausprägung, was sich darin äußert, dass es im Krankheitsverlauf immer wieder zu hämolytischen Krisen kommt. Diese sind charakterisiert durch ein starkes Absinken der Hb-Werte. Verschiedentlich kann sich dadurch die krankheitstypische Anämie zu einem lebensbedrohlichen Zustand entwickeln oder sogar zum Tod führen.

In solchen Fällen sind Notfallbehandlungen zum Beispiel mit Erythrozytenkonzentrattransfusionen, kurz EKT, erforderlich. Diese Notfallepisoden sind mit progredienten Symptomen der Anämie verbunden und stellen für viele Patienten insgesamt eine traumatische Erfahrung dar. Im Wiederholungsfall bergen diese Erlebnisse das Risiko erheblicher psychischer Traumata, die sich zum Beispiel in Form von posttraumatischen Belastungsstörungen äußern können und dementsprechend mit erhöhter Depressivität bis hin zur Suizidalität einhergehen. Darüber hinaus weisen wiederholte notfallmäßig durchgeführte Bluttransfusionen auf lange Sicht patientenrelevante pathophysiologische Gefahren auf, wie es der G-BA in einer früheren Nutzenbewertung bereits selbst formuliert hat – Stichwort Eisenüberladung durch EKT. Darauf basierend wurde die Vermeidung von EKT als eine patientenrelevante Verbesserung eingestuft.

Aus diesen Ausführungen wird deutlich, dass die CAD für die Patienten nicht nur eine hohe Krankheitslast mit sich bringt, sondern sie in ihren täglichen Verrichtungen sehr spürbar beeinträchtigt. Ein selbstbestimmter Tagesablauf ist unter dieser Erkrankung kaum möglich, was sich naturgemäß negativ auf das generelle Wohlbefinden auswirkt.

Die bisher bei CAD eingesetzten Therapien dienen ausschließlich einer reinen Symptomkontrolle der mit der CAD verbundenen hämolytischen Anämie und müssen obendrein in der Regel Off-Label eingesetzt werden. Eine zielgerichtete Behandlung mit einem zugelassen und nachweislich wirksamen und sicheren Medikament ist hier daher dringend erforderlich. Diese Lücke wird nun durch Sutimlimab geschlossen. Als first in class C1-Komplementinhibitor erreicht Sutimlimab das primäre Ziel einer kausalen und nicht nur symptomorientierten CAD-Behandlung, nämlich die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie schnell und anhaltend zu stoppen.

Sutimlimab ist damit erstmalig in der Lage, den zuvor skizzierten ungedeckten medizinischen Behandlungsbedarf zu decken. Der Nachweis der bereits angesprochenen positiven Effekte von Sutimlimab in der Behandlung der CAD konnte anhand der beiden Zulassungsstudien CADENZA und CARDINAL zweifelsfrei erbracht werden. Die Ergebnisse dieser Studien wurden im zugehörigen Nutzendossier ausführlich dargestellt.

An dieser Stelle sei aber kurz noch einmal auf die positiven Ergebnisse in den zentralen Endpunkten Therapieansprechen und Fatigue eingegangen, da diese für die Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens maßgeblich sind. Das Therapieansprechen war sowohl in der CADENZA- als auch in der CARDINAL-Studie der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Es handelt sich dabei um einen kombinierten Endpunkt, der die folgenden Komponenten umfasst: Verbesserung des Hb-Wertes, Vermeidung der Notwendigkeit von EKT-Gaben und Vermeidung von Notfall-CAD-Behandlungen außerhalb der im Studienprotokoll erlaubten Optionen.

Aufgrund der vorausgegangenen Ausführungen zum Krankheitsbild und den klinischen Manifestationen der CAD ist es aus unserer Sicht evident, dass sowohl der Endpunkt Therapieansprechen als Ganzes als auch jede einzelne seiner Komponenten sehr gut geeignet sind, den therapeutischen Erfolg von Sutimlimab sicher zu erfassen bzw. nachzuweisen.

Insofern sind wir nach wie vor der Auffassung, dass dieser Endpunkt und seine Komponenten von unmittelbarer Patientenrelevanz sind und plädieren daher an dieser Stelle noch einmal dafür, diese zur Nutzenbewertung von Sutimlimab heranzuziehen.

Für das Therapieansprechen zeigte sich in der randomisierten kontrollierten CADENZA-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sutimlimab. Dieser Vorteil wird durch die Ergebnisse der offenen einarmigen CARDINAL-Studie untermauert, in der die Mehrheit der Patienten ebenfalls ein Therapieansprechen aufwies.

Aus den eingangs beschriebenen psychischen Auswirkungen der CAD auf die Patienten ergibt sich ebenfalls unmittelbar die Patientenrelevanz des Endpunktes Fatigue und damit auch diesbezüglicher Verbesserungen. Die Fatigue wurde im Rahmen der beiden Zulassungsstudien mittels der FACIT-Fatigue-Skala ermittelt, einem dahin gehend international anerkannten, etablierten und validierten Instrument. Auch für die Fatigue ließ sich in der CADENZA-Studie eine statistisch signifikante Verbesserung durch die Behandlung mit Sutimlimab nachweisen. Dieses signifikante Ergebnis ist darüber hinaus deshalb von besonderer klinischer Relevanz, weil eine Wiederherstellung auf Normalniveau erreicht werden konnte. Auch in diesem Fall wurde das Resultat durch die Ergebnisse der CARDINAL-Studie gestützt.

Abschließend möchte ich noch einmal die zur Nutzenbewertung im Dossier vorgelegte Evidenz für Sutimlimab im Anwendungsgebiet CAD beleuchten. Wie eingangs erwähnt, handelt es sich bei der CAD um eine seltene Erkrankung, für die es bislang weder im Rahmen wissenschaftlicher Studien untersuchte noch zugelassene Medikamente gibt. Demgegenüber konnten für Sutimlimab sogar Ergebnisse aus zwei Studien – CARDINAL und CADENZA – zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens vorgelegt werden. Bei der Studie CADENZA handelt es sich zudem um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde parallele Phase-III-Studie, die eigens zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab konzipiert und durchgeführt wurde. Die Aussagen dieser pivotalen Phase-III-Studie werden durch die Ergebnisse der einarmigen CARDINAL-Studie gestützt. Wie bereits im Dossier dargelegt, sind die Ergebnisse in beiden Studien gleichgerichtet und in wesentlichen Punkten auch im Ausmaß vergleichbar.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass aus unserer Sicht die Behandlung der CAD mit Sutimlimab bei den betroffenen Patienten zu einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verbesserung der Erkrankung führt. Dies konnte durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die in der Stellungnahme zusätzlich gezeigten Analysen der Zulassungsstudien belegt werden. Die patienten- und damit nutzenbewertungsrelevanten positiven Effekte von Sutimlimab bei CAD umfassen wie ausgeführt das Therapieansprechen einschließlich der zugehörigen Einzelkomponenten, die Verbesserung der Fatigue sowie die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und Risiken von Off-Label-Therapien oder notfallmäßigen Bluttransfusionen. Daher sind wir unter zusätzlicher Berücksichtigung des bislang ungedeckten therapeutischen Bedarfs bei der CAD-Behandlung, der nun durch Sutimlimab gedeckt wird, nach wie vor von einem quantifizierten Zusatznutzen vom Ausmaß „beträchtlich“ überzeugt. Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kienitz, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die beiden Experten, Herrn Wörmann und Herrn Röth. Sie haben näher erläutert, was Sie unter dem kombinierten Endpunkt Therapieansprechen definiert haben. Deshalb meine erste Frage an die Experten: Welche Therapieziele sehen Sie regelhaft bei der CAD als relevant an und welche werden verfolgt? Wie wird in diesem Zusammenhang die Relevanz des kombinierten primären Studienendpunkts „Therapieansprechen“ aus Ihrer Sicht eingeschätzt? Sind die darin enthaltenen Parameter aus Ihrer Sicht geeignet, belastbare Aussagen zu treffen? Über Fatigue brauchen wir uns, glaube ich, nicht zu unterhalten. Das ist klar.

Zweite Frage: Dazu hat Herr Kienitz auch schon etwas gesagt, insbesondere zu Notfallinterventionen und damit einhergehenden Traumata. Wie stellt sich der typische Krankheitsverlauf der CAD dar? Gibt es Auswirkungen von saisonalen Schwankungen durch Temperaturunterschiede im Sommer- und Winterhalbjahr auf den Krankheitsverlauf bzw. die Krankheitslast? Das wären zwei Dinge, die wir am Anfang diskutieren sollten. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht um es kurz einzuordnen: Es ist eine seltene Erkrankung und ganz ungewöhnlich in unserem Fachgebiet eine Erkrankung, für die es kein einziges gelassenes Arzneimittel gibt. Deshalb ist es für uns noch höher zu bewerten, dass sich der pharmazeutische Unternehmer trotz der kleinen Patientenzahl auch international zu einer randomisierten Studie entschieden hat. Das ist hoffentlich exemplarisch für andere seltene Erkrankungen.

Der kritische Punkt bei der CAD ist für uns: Die Krankheit hat eine hohe Morbidität. Die Hämolyse wurde beschrieben, aber auch die Kältesymptome. Die Patienten leiden sehr unter der Erkrankung, sterben aber nicht kurzfristig daran. Das heißt, für uns ist es sehr wichtig, hier Parameter der Morbidität zu berücksichtigen, weniger die der Mortalität. Da wird man viele Jahre warten müssen. Erstautor des New England Journal-Papers zu Sutimlimab war Professor Röth. Deshalb darf ich mich jetzt leise zurückziehen und das meiste ihm überlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Röth, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich kann mich nur dem anschließen, was Prof. Wörmann sagte. Das ist sicherlich eine seltene Erkrankung. Man kann nur unterstreichen, wie wichtig Studieninitiativen sind, hier ein Medikament aufzulegen. Ich denke, die kombinierten Endpunkte wurden gewählt, um aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der kleineren Fallzahl sicher nachzuhalten, dass die Therapie mit Sutimlimab hochwirksam ist. Man muss sich vor Augen führen, dass alle bislang möglicherweise eingesetzten Therapiemaßnahmen, die alle Off-Label sind, eine deutliche Zeit bis zum Ansprechen benötigen. Die bisherigen Therapien dauern Wochen und Monate, bis wir eine Verbesserung sehen, die dann meist nur begrenzt ist.

Wir haben hier erstmals eine Therapie an der Hand, die sofort, quasi innerhalb von Stunden, zu einer Verbesserung führt. Der Bilirubinwert hilft dies zu beurteilen. Er geht innerhalb von Stunden nach unten und normalisiert sich. Parallel sehen wir eine Verbesserung des Hämoglobinwertes, den wir, glaube ich, sicherlich als messbare Größe als relevant ansehen, der mit der Erkrankung, mit der Krankheitsaktivität korreliert, parallel aber auch die Fatigue, die anzeigt, wie stark die Krankheitsintensität und -aktivität ausgeprägt ist. Das ist, glaube ich, ein sehr wichtiger Punkt.

Der Begriff „Kälteagglutinin-Erkrankung“ lässt darauf schließen, dass die Klinik dadurch betroffen und von der Kälte geprägt ist. Es ist eigentlich eine Erkrankung, die 24 Stunden durchgehend vorhanden ist, unabhängig von den Temperaturen oder der Saison. Natürlich können wir das Ganze verschlechtern, indem wir die Patienten einer Kälteexposition aussetzen, aber das ist nicht der Regelfall. Die meisten Patienten haben eine kontinuierliche Hämolyse und gegebenenfalls eine hämolytische Anämie. Ich glaube, das ist ganz wichtig. Wir würden bei der Autoimmunhämolyse vom Wärmetyp auch nicht davon ausgehen, dass es durch Wärme schlechter wird. Das ist sicherlich ein wichtiger Vergleich: Also eine chronische Hämolyse, die hinsichtlich der Saison wenig Varianzen zeigt. Das konnten wir vor Kurzem aus einer größeren Datenbank auswerten und publizieren. Wir haben auch viele Patienten, die im Hochsommer Probleme hatten, Krisen entwickelt haben und unter Umständen transfusionspflichtig wurden. Das ist ein wichtiges Verständnis für diesen Begriff der Kälteagglutinin-Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Röth. – Ich schaue in die Runde. Fragen, bitte. Frau Krumbiegel vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir haben eine Frage zu den saisonalen Schwankungen. In den schriftlichen Stellungnahmen wurde erwähnt, dass Infektionen Krisen auslösen können. Hier wäre die Frage an die Kliniker, ob Infektionen, die im Winter häufiger auftreten, einen Einfluss auf eine erhöhte Krankheitslast haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Potenziell ist klar, jede Infektion führt zu einer Komplementamplifikation und kann in der Situation zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen. Aber das ist auch im Frühjahr oder Sommer der Fall, sodass es nicht wirklich auf die Saison ankommt. Die Empfehlung, dass man in wärmere Gefilde zieht, ist sicherlich nur begrenzt ein Ansatz, zumal die Patienten auch bei anderer Kälteprovokation – Kühlschrank, Eis essen, kalte Getränke etc. – Probleme bekommen und hier auch Krisen ausgelöst werden können. Ich glaube, das ist sehr wichtig für das Verständnis der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Frau Krumbiegel, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Krumbiegel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen: Wir haben gelernt, dass es für die Lebensqualität der Patienten wahrscheinlich wichtig ist. Jetzt haben wir den SF-12 eingesetzt, und es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die Frage an die Experten: Ist das Instrument nicht sensitiv genug? Wir haben große Effekte bei der Fatigue. Vielleicht können Sie zu diesem Instrument noch etwas sagen. Das müsste sich letztlich widerspiegeln, aber vielleicht ist es für die Erkrankung nicht ausreichend sensitiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu antworten? – Herr Röth.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich denke, die Sensitivität ist vielleicht nicht gegeben. Gerade bei diesen seltenen Erkrankungen mit einem speziellen Krankheitsprofil wären mittelfristig eigene Instrumente sinnvoll, die speziell für diese Erkrankung entwickelt werden. Aber die Verbesserung der Fatigue war doch sehr ausgeprägt und dramatisch, auch innerhalb des zeitlichen Ablaufs, dass sich die Patienten innerhalb einer Woche fast normalisiert hatten – von einem Zustand, der mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung vergleichbar ist. Es war also sehr beeindruckend. Das haben mir meine Patienten widerspiegelt, die sich unter dieser Therapie befinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Röth. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht zur Erklärung: Wir haben eine Gruppe von Patienten mit einer chronischen Krankheit, die enorm eng und in der Regel in Zentren geführt wird. Wir sehen Patienten über Jahre. Die Patienten sind hochsensibel für Veränderungen. Sie laufen mit Schals herum. Sie gehen im Winter nie ohne Handschuhe, damit die Akrozyanose, die Verengung der Gefäße in den Fingern, nicht eintritt. Die Patienten sind hoch eingestellt, wie bei einer chronischen Erkrankung auch. Deshalb glaube ich, dass das Instrument bei solchen Patienten nicht so sensitiv ist. Wenn die Erkrankung am Anfang stünde, wäre das etwas anderes, aber viele sind schon über Jahre krank gewesen, bevor sie in die Studie gegangen sind. Deshalb glaube ich, dass dieses Instrument bei der kleinen Zahl von Patienten dafür nicht ausreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Hartwig von der FB Med.

Frau Hartwig: Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an die Experten, danach eher an den pU. Ich beginne mit der Frage an die Experten: Sie haben schon einiges zum Hb-Wert gesagt. Zwischendurch habe ich auch etwas von fluktuieren gehört. Mich würde interessieren, wie

stark diese Hb-Werte bei den Patienten schwanken. Haben Sie dazu eine Einschätzung für mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Es ist eine typischerweise eine chronische hämolytische Anämie, Hb-Werte von 10. Ich hatte vor Kurzem erst einen Fall, wo eine Patientin einen chronischen Hb von 10 hatte. Dann kam eine Infektion hinzu, und es kam zum Abfall auf 5 g/dl mit einem Transfusionsbedarf, zumindest, was wir gemessen haben. Vielleicht war er auch noch schlechter gewesen. Das zeigt vielleicht den Verlauf. Viele Patienten haben eine chronische hämolytische Anämie mit Werten von 8 bis 10, 12 g/dl. Das ist in der Literatur auch dokumentiert. Es gibt auch Patienten – das ist eher ein geringerer Anteil –, die als normwertig kommuniziert sind, aber immer noch hämolysieren und dadurch eine Symptomatik von der Hämolyse hinsichtlich der Fatigue haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kurz: Erythropoese ist langsam. Hämolyse und Blutungen sind schnell. Man verliert schnell Hb. Bei der Hämolyse können ein, zwei Punkte heruntergehen. Das Beispiel von Herrn Röth war gerade, in der schweren hämolytischen Krise geht es um drei bis fünf Punkte. Der Patient baut die Erythropoese dann ganz langsam selbst wieder auf, weil Erythrozyten 100 bis 120 Tage leben. Das heißt, anders als bei weißen Blutkörperchen, die morgen ansteigen, oder Thrombozyten, die heute Abend ansteigen, ist die Erythropoese so langsam. Wir sehen diese Schwankungen nur in sehr langen Wellen. Die Studie lief über 26 Wochen, deshalb ist es nicht erstaunlich, dass wir in dem Zeitraum auch im Kontrollarm keine großen Schwankungen gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Hartwig.

Frau Hartwig: Vielen Dank. Wir haben noch eine Frage zu den unterschiedlichen Schweregraden zwischen den Studienpopulationen in der CADENZA- und der CARDINAL-Studie. Wie ist das einzuordnen? Könnten Sie dazu – die Frage geht an den pU und die Experten – vielleicht eine Einschätzung geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Röth.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich denke, die Aufteilung in zwei Patientengruppen mit Patienten mit Transfusionsbedarf und Patienten ohne Transfusionsbedarf und den entsprechenden Werten wurde für die Studie gewählt, aber ich denke, dass sie das Gesamtkollektiv der Patienten mit Kälteagglutinin-Erkrankung abbildet. Es gibt Patienten, die chronisch anämisch sind und intermittierend Transfusionen brauchen oder nur selten bei entsprechenden Krisen. Es gibt auch Patienten, bei denen das häufiger der Fall ist. Ich glaube, das ist keine andere Erkrankung oder Gruppe innerhalb der Erkrankung.

Wir sind mit den Transfusionen zurückhaltend geworden. Das ist, glaube ich, auch ein wichtiger Punkt. Transfusionen bei Kälteagglutinin-Erkrankung sind schwierig. Es muss entsprechend warm diagnostiziert werden. Die Konserven müssen entsprechend warm vorbereitet und appliziert werden. Das ist nur begrenzt möglich, sodass der Transfusionsbedarf im Vergleich zu anderen Erkrankungen eher geringer ausgeprägt ist, zumal wir aufgrund des Aufwandes und der damit verbundenen Kosten mit Transfusionen heute immer mehr zurückhaltend werden. Ich glaube, dass das Kollektiv, das in diesen beiden Studien untersucht wurde, eine einheitliche Gruppe der Patienten mit Kälteagglutinin-Erkrankung widerspiegelt, um diese Daten gut auszuwerten. Das war, glaube ich, der Hintergrund für die Aufteilung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei uns bestimmen die Patienten weitestgehend den Transfusionsbedarf. Die Patienten sind wirklich hochversiert. Sie kommen in die Ambulanz

und sagen, heute 6,9. Dann ist es 6,9 oder 7,0. Die wissen das über die Zeit und bestimmen, ob sie es nötig haben oder nicht. Das hängt auch vom Alter ab oder davon, wie belastbar die Leute sind. Deshalb wundert es mich nicht, dass der EK-Bedarf in der randomisierten Studie nicht so sehr herauskam, sondern dass der Hb-Anstieg der bessere Parameter war, weil es durch patientenindividuelle Faktoren mitbestimmt wird, ob man transfundiert wird oder nicht. Die Transfusionsbedürftigkeit ist wesentlich vom Patienten bestimmt. Ich glaube, das machen die meisten Zentren inzwischen so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Möchte der pU noch ergänzen? Die Frage ging auch an Sie. Herr Wimmer, bitte.

Herr Dr. Wimmer (Sanofi-Aventis): Wichtig ist, dass wir im Hinterkopf haben, dass es sich bei dem zugelassenen Anwendungsgebiet hauptsächlich um Patienten mit hämolytischer Anämie handelt. Das steht im Kernpunkt. Unabhängig von der Transfusionshistorie – das möchte ich noch einmal betonen – kommen für die Behandlung mit Sutimlimab alle beiden Patientengruppen, also mit und ohne Transfusionshistorie, in Betracht. Das zeigt sich in dem von uns angestrebten Label. Das möchte ich noch einmal unterstrichen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wimmer. – Frau Hartwig, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Hartwig: Die Frage ist beantwortet. Vielen Dank. – Ich habe noch eine letzte Frage, würde Frau Teupen erst einmal vorlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben wir jetzt Frau Teupen, PatV, anschließend Frau Hartwig, FB Med. Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage, die uns interessiert. In Ihrer Nutzenbewertung steht, dass in der Studie der Anteil der Frauen mit 60 Prozent überrepräsentiert ist, die Männer also unterrepräsentiert sind und die Studienlage dazu unterschiedlich ist. Vielleicht können die Experten sagen, wie der Anteil von Frauen und Männern bei der primären CAD ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Teupen. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Röth.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Es gibt bei der Erkrankung einen höheren Anteil von Frauen. Das schließt aber nicht aus, dass die Therapie bei betroffenen Männern genauso wirksam ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Hartwig und anschließend Frau Wenzel-Seifert, DKG. Zunächst Frau Hartwig, FB Med.

Frau Hartwig: Ich habe noch eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Sie haben die Ereignisse der Grunderkrankung nicht herausgerechnet. Wir würden gern wissen, warum Sie dafür nicht korrigiert haben, und darum bitten, dass Sie uns die Effektschätzer für die unerwünschten Ereignisse nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU dazu etwas sagen?

Frau Dr. Lampert (Sanofi-Aventis): Wie Sie schon sagten, haben wir keine getrennte Auswertung zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt, die auf die Grunderkrankung oder die Arzneimittelgabe zurückzuführen sind, weil das aus unserer Sicht methodisch nicht machbar und im CSR, also im Studienbericht, nicht vorgesehen war. Was die Effektschätzer angeht, ist es so, dass es laut statistischem Analyseplan nicht präspezifiziert war, hier Effektschätzer einzureichen, sondern lediglich eine deskriptive Analyse anzufertigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Lampert. – Eine Nachfrage, Frau Hartwig?

Frau Hartwig: Ja. Wir haben lediglich die P-Werte teilweise vorliegen. Deshalb wollten wir gern rückfragen, ob wir die Effektschätzer bekommen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen wir so zur Kenntnis nehmen, Frau Hartwig. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte kurz auf die Bemerkung von Herrn Professor Röth zur Notfalltransfusion zurückkommen. Ich habe die Problematik vielleicht nicht ganz verstanden. Das war mir relativ neu, ist aber nachvollziehbar. Die Transfusionen müssen unter bestimmten Bedingungen ablaufen. Wenn diese nicht eingehalten oder nicht eingehalten werden können – das Blut muss erwärmt werden, so habe ich es verstanden, und die Testung vorher muss entsprechend sauber gemacht werden –, gehen die dann per se mit einem Sicherheitsrisiko einher, wenn das aus irgendwelchen Gründen nicht so funktioniert? Vielleicht können Sie das noch etwas genauer erklären; denn das ist eine Besonderheit. Diese Erkrankung kennt man sonst nicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Röth.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Das ist, glaube ich, eine ganz praktische Sache. Wie gesagt, diese Kälteagglutination findet statt. Sie ist das Read-out bei der Vorbereitung und der Suche der Erythrozytenkonzentrate, ebenso bei der Durchführung des Bedside-Tests, um die Blutgruppe zu bestimmen, sodass es strikt unter warmen Bedingungen durchgeführt werden muss. Das ist eine Sache, die man wissen muss und die jedes Zentrum, jeder Hämatologe oder jemand, der transfundiert, durchführen kann. Aber es ist ein zusätzlicher Aufwand. Die Blutwärmegeräte sind sicherlich nicht in allen Zentren vorhanden, aber auch hier ist es unter Umständen völlig ausreichend, weil der Patient natürlich transfundiert werden muss, dass der Patient gewärmt wird und die Erythrozytenkonzentrate dann bei Raumtemperatur transfundiert werden, ist auch eine Möglichkeit. Bei seltenen Erkrankungen ist manchmal die Unerfahrenheit der Zentren das Problem, das die Sache für die Patienten erschwert und problematisch macht. Jede Transfusion, die ich in dieser Situation vermeiden kann, was uns Sutimlimab ermöglicht, ist ein wesentlicher Schritt, das Ganze sicher durchzuführen und die Patienten sicher zu betreuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, eine Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, bitte. Ich kann mir vorstellen, dass man die Erythrozytenkonzentrate aufwärmen oder vorher auf Raumtemperatur bringen kann, aber wie man den Bedside-Test – Kommt es zu Fehlern beim Kreuztest vorher bzw. bei der Transfusion, und wenn sie auftreten, welche Folgen haben sie?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Das sind praktisch Antikörper, die im Kühlschrank gelagert werden. Dieses Testsystem sollten Sie vorher herausnehmen und bei Raumtemperatur oder gewärmt durchführen. Das ist eine Kautele, die man berücksichtigen muss. Man muss es wissen. Das spielt bei den anderen Blutgruppenbestimmungen meist keine Rolle. Bei den Blutkonserven wird typischerweise das Schlauchsystem erwärmt und ermöglicht so die unproblematische Transfusion für diese Patienten. Es sind noch nicht die optimalen Voraussetzungen, so etwas durchzuführen, aber es gibt Möglichkeiten, das anders durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert, noch eine praktische Nachfrage? Wie machen wir es?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ganz ins Detail wollte ich nicht gehen, aber wissen, was mit den Patienten passiert, wenn man es nicht richtig macht. Welche Probleme entstehen dann?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Sie haben dann die Blutgruppe AB, die der Patient vielleicht nicht hat. Dann kann ich die Konserve nicht transfundieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht ganz kurz: Bei Kälte agglutiniert es. Der Tropfen Blut, den wir dem Patienten entnehmen und auf das kalte System eintragen, agglutiniert bei Blutgruppen, die eigentlich sonst nicht agglutinieren sollten, nur weil diese Antikörper darin sind. Das ist das Problem.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das hat dann auch klinische Auswirkungen auf den Patienten, nehmen ich an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Einmal ist das, dass wir eine Fehlbestimmung machen, weil es agglutiniert, obwohl es nicht A und nicht B ist. Deshalb sagte Herr Röth gerade, er hat immer AB, weil es nicht bei Wärme ist. Das andere ist: Die kalten Erythrozyten agglutinieren beim Patienten. Sie werden, wenn es direkt vom Blutspendedienst oder wo auch immer her geliefert wird, kalt transportiert. Sie müssen erwärmt werden, damit es nicht beim ersten Tropfen im Blut des Patienten sofort agglutiniert, weil die mit den kalten Erythrozyten und den Kälteagglutininen reagieren. Das ist die ganze Geschichte dahinter. Das ist hoffentlich nicht zu platt erklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, GKV, dazu.

Herr Dr. Mayer: Um das richtigzustellen: Bei bekannten Kälteagglutininen ist eine Transfusion von kaltem Blut oder vom Bedside-Test so durchzuführen, dass er kalt durchgeführt wird, meines Erachtens ein Kunstfehler. Wenn es dann zu Reaktionen kommt, ist das nicht schicksalhaft. Kann ich das so unterschrieben haben?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das war jetzt ganz klar von Herrn Röth, Herr Mayer. Er hat virtuell unterschrieben.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Wir wollen Transfusionen vermeiden. Darum geht es.

Herr Dr. Mayer: Klar. Vorher ging es darum, wenn man das falsch bestimmt, ist es im Endeffekt nicht der Krankheit oder der Transfusion an sich, sondern der nicht sachgerechten Durchführung von eigentlichen Standards zuzuschreiben.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, die letzten 36 Minuten zusammenzufassen und aus seiner Sicht ein Fazit zu ziehen. Machen Sie das wieder, Herr Kienitz?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ja, ich mache das, Herr Professor Hecken. – Ich glaube, wir haben insbesondere durch die Ausführungen der Experten einen guten Überblick über die Erkrankung gewinnen können, auch ein tieferes Verständnis dazu. Ich glaube, es ist auch deutlich geworden, welchen Stellenwert Sutimlimab als erste zugelassene und kausal ansetzende Therapie für diese Patienten für die Behandlung der Erkrankung hat. Aus unserer Sicht unterstreicht das die Wichtigkeit und Bedeutung von Sutimlimab. Deshalb sind wir weiterhin der Ansicht, dass das die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Sutimlimab rechtfertigt. – Das wäre aus meiner Sicht kurz und knapp die Zusammenfassung der Diskussion. Ich bedanke mich für die rege Diskussion und die Unterstützung durch die Fachleute, die uns zu einer tieferen Erkenntnis des Krankheitsbildes geführt haben. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an Herrn Professor Röth und Herrn Professor Wörmann, dass Sie uns als klinische Experten zur Verfügung standen. Danke auch an alle, die Fragen gestellt haben. Damit können wir die Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich in unsere Entscheidung einfließen lassen, was heute diskutiert wurde. Ich wünsche Ihnen, sofern Sie uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:39 Uhr