

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 TT. MM JJJJ Bx

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 Endpunkten:¹

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

Mortalität

Endpunkt	Sutimlimab		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Todesfälle	22	0 (0)	20	0 (0)	-

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

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 [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	LS Mean (SE)	
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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^h Absolute Differenz (AD) ^a
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.
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	22	3 (13,6)	20	0 (0)	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
durch Eingriffe bedingte Komplikationen					0,175
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22	1 (4,5)	20	1 (5,0)	k. A. k. A. 1,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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)
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-Steuer: 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