

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sutimlimab (Enjaymo[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19-12-2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sutimlimab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CAD (für eine ausführliche Darstellung siehe Modul 4 Tabelle 4-46)	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Mittleres Hämoglobin, Gesamtbilirubin und FACIT- <i>Fatigue</i> Skala von Ausgangswert bis zu Woche 53 unter Behandlung mit Sutimlimab bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (Studie CARDINAL, FAS ^a).....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAD	Cold agglutinin disease, Kälteagglutinin-Krankheit
EKT	Erythrozytenkonzentrat-Transfusion
EQ-5D VAS	EuroQol-5D visual analogue scale
FACIT	Functional assessment of chronic illness therapy;
FAS	Full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
IL	Interleukin
KI	Konfidenzintervall
LS	Least squares
PGIC	Patient's global assessment of change
PIGS	Patient's global assessment of [fatigue] severity
RR	Relatives Risiko
SF	Short form survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Genzyme Europe B.V.
Anschrift:	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sutimlimab
Handelsname:	Enjaymo[®]
ATC-Code:	L04AA55 (neu ab 2024 L04AJ04)
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	Liegt zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.
Pharmazentralnummer (PZN)	1808835 (1er Packung) 1808858 (6er Packung)
ICD-10-GM-Code	D59.1 Sonstige autoimmunhämolytische Anämien (Chronische Kälteagglutinin-Krankheit)
Alpha-ID	I85109
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Enjaymo ist indiziert zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD).	15. 11. 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Sutimlimab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Nach 5. Kapitel Absatz 1.3 Anlage II.1 Verfahrensordnung (VerfO), bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel VerfO G-BA ist die Angabe zur Bestimmung der zVT nicht auszufüllen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der Nutzen von Sutimlimab wird anhand der Ergebnisse der pivotalen Phase III-Studien CADENZA und CARDINAL dargestellt. Insgesamt weist Sutimlimab insbesondere in Bezug auf das Therapieansprechen und der Verbesserung der *Fatigue* Vorteile auf (Effektmaße siehe Tabelle 1-7).

Bei der autoimmun-vermittelten Kälteagglutinin-Krankheit (*cold agglutinin disease, CAD*) kommt es zur krankhaften Erythrozytenagglutination in deren Folge sich eine chronische Hämolyse ausbildet. Diese Pathomechanismen können zu schweren, lebensbedrohlichen Anämien und zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolien, Herzinfarkt und Schlaganfall führen. Für Patienten mit CAD steht die Reduktion der lebens einschränkenden *Fatigue* im Vordergrund. Sutimlimab blockiert die extravasale und intravasale Hämolyse und stoppt die beiden Hauptursachen der chronischen *Fatigue*: die Anämie und die pathologisch erhöhten proinflammatorischen Zytokine. In ähnlichem Ausmaß wie die FACIT-*Fatigue* Skala, verbessern sich Marker für die Anämie (Hb-Wert), extravasale Hämolyse (Gesamtbilirubin) sowie das entzündliche Krankheitsgeschehen (IL-6) (Abbildung 1-1). Der Wirkeintritt von Sutimlimab war rasch (ca. 1 Woche) und die Werte blieben auf einem konstanten Niveau stabil.

Die Studie CADENZA ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD. In Part A der Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1 entweder auf eine Behandlung über 26 Wochen mit Sutimlimab oder Placebo randomisiert. Im Rahmen der offenen Erweiterungsphase (Part B) der Studie konnten alle Placebo-Patienten aus Part A auf eine Behandlung mit Sutimlimab wechseln. Part B der Studie diente der Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab. Die Studie CADENZA (Part A) entspricht dem Evidenzgrad Stufe 1b. Grundsätzlich lassen sich somit auf Basis der Studie CADENZA Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sutimlimab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CAD (für eine ausführliche Darstellung siehe Modul 4 Tabelle 4-46)

	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen	Effekt	Zusatznutzen
Studie CADENZA, Part A, Woche 26			
<u>Morbidität</u>			
Therapieansprechen RR [95 %-KI]	4,85 [1,66; 14,19]	Vorteil	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
FACIT-Fatigue Skala LS-Mean des Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert Hedges' g	8,93 [4,00; 13,85], < 0,001 0,912 [0,2487; 1,5751]	Vorteil	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; RR: Relatives Risiko			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

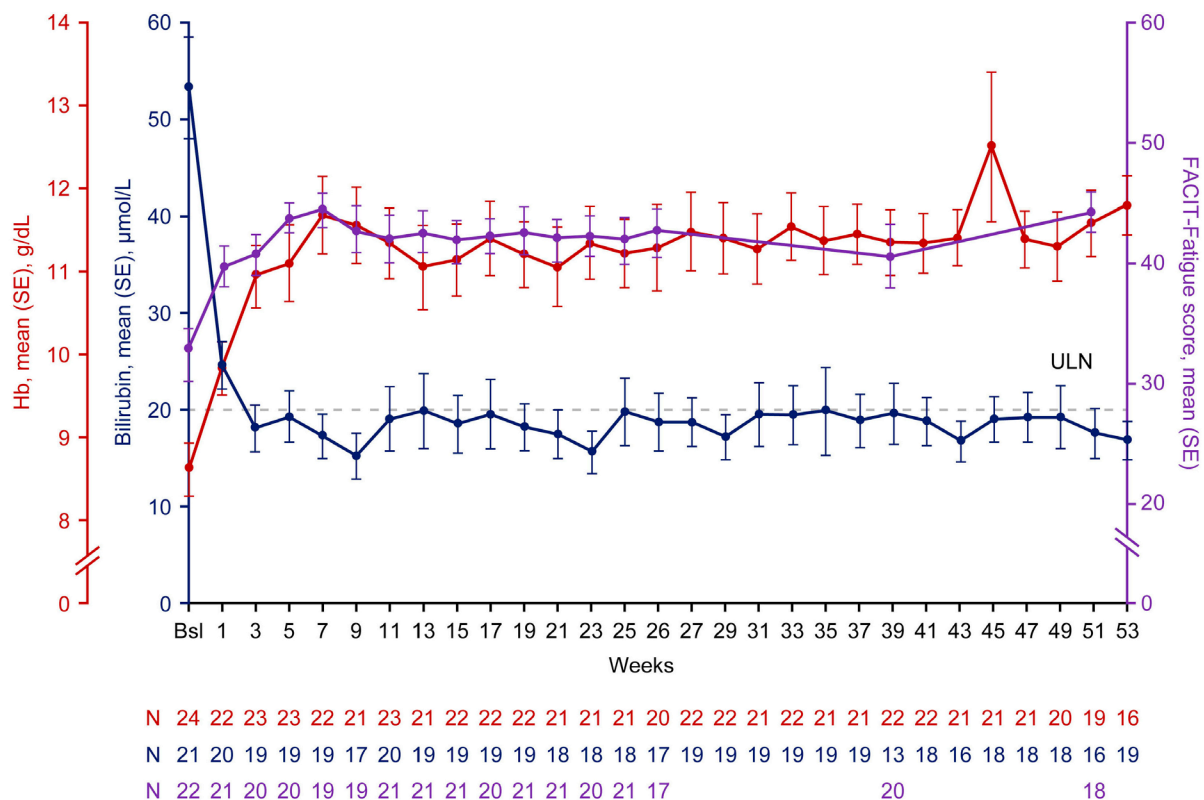


Abbildung 1-1: Mittleres Hämoglobin, Gesamtbilirubin und FACIT-Fatigue Skala von Ausgangswert bis zu Woche 53 unter Behandlung mit Sutimlimab bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (Studie CARDINAL, FAS^a).

Als Normalbereich des Gesamtbilirubins wurde 5,1 bis 20,5 µmol/L definiert.

a: Patienten mit Verdacht auf Gilbert-Syndrom oder diesbezüglich unbekanntem Status wurden von der Auswertung des Gesamtbilirubins ausgeschlossen.

FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy; FAS: Full analysis set

In Bezug auf den Endpunkt EuroQol-5D visual analogue scale (EQ-5D VAS) sowie den weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Lebensqualität (short form survey [SF]-12, Patient's global assessment of change [PGIC], Patient's global assessment of [fatigue] severity [PIGS]) und Sicherheit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch insbesondere hinsichtlich des EQ-5D VAS sowie der Lebensqualität eine Verbesserung für die Patienten unter der Behandlung mit Sutimlimab.

Bei der Studie CARDINAL handelt es sich um eine einarmige Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: Eine Beobachtungsphase von 26 Wochen (Part A) sowie eine Erweiterungsphase (Part B) zur Untersuchung der Langzeitsicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab. Die Studie CARDINAL zeigt in Bezug auf die Endpunkte der Kategorien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gleichgerichtete und in der Größenordnung vergleichbare Effekte zur Studie CADENZA.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Primäres Ziel bei der CAD-Behandlung ist es, die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie schnell und anhaltend zu stoppen. Dadurch sollen EKT, die insbesondere ein Risiko der Eisenüberladung aufweisen, 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 Anämie 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 Functional assessment of chronic illness therapy (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 Skalenpunkten 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 Wiederherstellung der *Fatigue* auf Normalniveau. **Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt FACIT-*Fatigue*.**

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.

In Bezug auf den Endpunkt EuroQol-5D *visual analogue scale* (EQ-5D VAS) sowie die weiteren Endpunkte der Kategorien Mortalität, Lebensqualität (short form survey [SF]-12, Patient's global assessment of change [PGIC], Patient's global assessment of [fatigue] severity [PIGS]) und Sicherheit konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch insbesondere hinsichtlich des EQ-5D VAS sowie der Lebensqualität eine Verbesserung für den Patienten unter der Behandlung mit Sutimlimab.

Studie CARDINAL

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 Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (EKT) erhalten. Auch nach der Erweiterungsphase konnte bei 68,2 % der Patienten eine EKT vermieden werden. In der Studie CARDINAL waren nur Patienten eingeschlossen, die in den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss mindestens eine EKT erhalten hatten. Die Vermeidung von Transfusionen ist ein langfristiger Therapieerfolg in der CAD-Behandlung.

Durch die Behandlung mit Sutimlimab stiegen die mittleren FACIT-*Fatigue* Skalenwerte von 31,24 zu Baseline auf 44,26 zu Woche 26 an. Der LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline zeigte einen Anstieg um 10,85 Punkte. Dies entspricht fast exakt der Veränderung gegenüber Baseline, die in der Studie CADENZA erhoben wurden (10,83 Skalenpunkte nach 26 Wochen).

Auch in der Studie CARDINAL haben sich die mittleren Hb-Werte sowie die Mittelwerte des Gesamtbilirubin im Zeitverlauf unter Behandlung mit Sutimlimab maßgeblich verbessert. Der Rückgang des entzündlichen Krankheitsgeschehens wurde mittels der Konzentration des proinflammatorischen Zytokins Interleukin (IL)-6 gezeigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Bezug auf den Endpunkt EQ-5D VAS sowie den weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Lebensqualität (SF-12, PGIC, PIGS) und Sicherheit konnten keine relevanten 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.

Fazit zum Zusatznutzen

Bisherige Therapien zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD beschränkten sich auf die symptomatische Behandlung, zielgerichtete Therapien waren nicht verfügbar. Daher besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf bei CAD.

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 verbessert in Folge die Anzeichen der oft lebens einschränkenden, chronischen *Fatigue*.

Die Behandlung mit Sutimlimab bei CAD führt zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und 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.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Sutimlimab ist für die Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD zugelassen.

Kälteagglutinin-Krankheit

Die CAD gehört zu den autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA). Bei der CAD handelt es sich um eine sehr seltene Bluterkrankung. Das körpereigene Immunsystem greift die Erythrozyten an und zerstört diese (Hämolyse). Durch die 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 Krankheitsverlauf. Die Patienten mit CAD leiden zudem an einer lebens einschränkenden, chronischen *Fatigue*, die durch die Anämie und die erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen ausgelöst wird. Typisch für CAD ist zudem ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall.

Wirkmechanismus

Sutimlimab ist ein therapeutischer humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper, der selektiv das C1s-Protein im C1-Komplex des Komplementsystems hemmt. Sutimlimab hemmt die nachfolgende Kaskade des klassischen Komplementwegs gleich zu Beginn an seinem C1-Komplex (*Upstream-Hemmung*). Die beiden anderen Wege des Komplementsystems, der alternative und der Lektin-Weg, bleiben jedoch intakt. Sutimlimab ist der erste Vertreter dieses Wirkprinzips (*first-in-class*).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der *first-in-class* C1-Komplementinhibitor Sutimlimab spricht als innovativer Therapieansatz erstmals die Hauptziele des ungedeckten Behandlungsbedarfs bei CAD an.

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 positiv auf die *Fatigue* auswirkt. So kann unter der Behandlung von Sutimlimab eine Stabilisierung der *Fatigue* auf Normalniveau festgestellt werden. Sutimlimab verbessert die Lebensqualität der Patienten und zeigt dabei ein gutes Sicherheitsprofil.

Bisherige Therapien zur Behandlung der hämolytischen Anämie in der CAD beschränkten sich auf die symptomatische Behandlung, zielgerichtete Therapien waren nicht verfügbar. Daher besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Off-Label steht bislang Rituximab ± Zytostatikum (Bendamustin, Fludarabin oder Bortezomib) zur Verfügung. Limitierend sind dabei unvorhersehbare schwere Neutropenien und in Folge bedrohlichen Infektionen bis hin zum septischen Schock mit Todesfolge. Zyklen mit Rituximab ± Zytostatikum mit vergleichsweise langsamen Wirkungseintritt (ca. 1,5 Monate) bedeuten zudem ein ständiges Auf und Ab für die Patienten. Viele Patienten bleiben abhängig von EKT, wodurch das Risiko einer Eisenüberladung entsteht.

Im Rahmen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms ist Sutimlimab bereits in Deutschland eingesetzt worden. Die Voraussetzung für die Aufnahme in das Härtefallprogramm ist, dass erkrankte Patienten mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können. Das unterstreicht den hohen bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf bei der Behandlung der hämolytischen Anämie bei Patienten mit CAD.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD)	368 – 1.509
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD)	Patienten \geq 18 Jahre mit hämolytischer Anämie bei Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD)	Beträchtlich	368 – 1.509
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD)	<p>Körpergewicht < 75 kg</p> <p>Erstes Jahr: 208.010,70 €</p> <p>Folgejahre: 2200.306,60 €</p> <p>Körpergewicht ≥ 75 kg</p> <p>Erstes Jahr: 242.868,78 €</p> <p>Folgejahre: 233.873,64 €</p>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD)	Nicht zutreffend.	Erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (cold agglutinin disease, CAD)	Nicht zutreffend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Sutimlimab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*), entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zVT müssen nicht vorgelegt werden. Nach 5. Kapitel Absatz 1.3 Anlage II.1 Verfo, bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel Verfo G-BA ist die Angabe zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht auszufüllen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Enjaymo[®] muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht. Enjaymo[®] ist in den ersten zwei Wochen wöchentlich intravenös zu verabreichen; danach erfolgt die Verabreichung alle zwei Wochen. Es sollte zu den empfohlenen Zeitpunkten des Dosierungsschemas oder innerhalb von zwei Tagen verabreicht werden. Enjaymo[®] ist ausschließlich für die kontinuierliche Anwendung als chronische Therapie vorgesehen, sofern das Absetzen von Enjaymo[®] nicht klinisch indiziert ist.

Die Verabreichung von Enjaymo[®] kann während oder unmittelbar nach der Infusion zu infusionsbedingten Reaktionen führen. Die Patienten sollten auf infusionsbedingte Reaktionen überwacht werden; bei Auftreten einer Reaktion ist die Infusion abubrechen und eine Behandlung einzuleiten.

Enjaymo[®] zielt auf den klassischen Komplementweg ab, indem es spezifisch an die Subkomponente s (C1s) des Komplementfaktors 1 bindet und so die Spaltung des Komplementfaktors C4 verhindert. Obwohl der Lektin- und der alternative Aktivierungsweg unbeeinflusst bleiben, können die Patienten eine erhöhte Anfälligkeit für schwerwiegende Infektionen haben, insbesondere Infektionen, die von bekapselten Bakterien wie z. B. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* verursacht werden. Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Enjaymo[®] gegen bekapselte Bakterien geimpft werden.

Daher sind die Patienten gemäß den aktuellen lokalen Empfehlungen für Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen zu impfen (inkl. Auffrischungsimpfungen), einschließlich Impfstoffen gegen Meningokokken und Streptokokken. Patienten ohne vorherige Impfung gegen bekapselte Bakterien sind mindestens zwei Wochen vor der ersten Gabe von Enjaymo[®] zu impfen. Ist bei einem ungeimpften Patienten eine Therapie mit Enjaymo[®] dringend angezeigt, sind die Impfstoffe so bald wie möglich zu geben. Nutzen und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risiken der Antibiotikaprophylaxe zur Vorbeugung von Infektionen bei Patienten sind nicht bekannt.

In klinischen Studien zur CAD wurden schwerwiegende Infektionen inkl. Sepsis bei Patienten berichtet. Eine Behandlung mit Enjaymo® sollte bei Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Infektionen nicht eingeleitet werden. Die Patienten sollten auf frühe Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht und darüber informiert werden, sich beim Auftreten derartiger Symptome in medizinische Behandlung zu begeben.

Patienten mit viraler Hepatitis und HIV waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen.

Wie bei anderen Proteinarmitteln auch kann die Verabreichung von Enjaymo® zu Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie führen. In klinischen Studien wurden keine schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist Enjaymo® abzusetzen und eine Behandlung einzuleiten.

Personen mit angeborener Störung des klassischen Komplementwegs haben ein höheres Risiko, an systemischer Lupus erythematoses (SLE) zu erkranken. Patienten mit SLE waren von den klinischen Studien mit Enjaymo® ausgeschlossen. Patienten, die Enjaymo® erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome von SLE überwacht und untersucht werden. Bei der Anwendung von Enjaymo® bei Patienten mit SLE oder Patienten, die Anzeichen und Symptome von SLE entwickeln, ist Vorsicht geboten.

Mit der Zulassung des Arzneimittels wurden im Rahmen des Risikomanagementplans über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen (Schulungsmaterialien) beauftragt, um Angehörige der Heilberufe als auch Patienten über das mögliche Risiko für schwerwiegende Infektionen und Meningokokken-Infektionen zu informieren.

Durch die präventive Gabe geeigneter Impfungen kann das Risiko für schwerwiegende Infektionen reduziert werden. Zudem sollen die Schulungsmaterialien Angehörige der Heilberufe als auch Patienten über Anzeichen und Symptome von Infektionen informieren und somit eine frühzeitige Diagnose und Behandlung ermöglichen. Eine umgehende Behandlung kann schwerwiegenden Verläufen von Infektionen vorbeugen.