

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sutimlimab (Enjaymo®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Sutimlimab (Enjaymo®) zur Behandlung der
hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit
Kälteagglutinin-Krankheit*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 19.12.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 7 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 7 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 8 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 9 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 9 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 9 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 14 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 17 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 21 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 23 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 24 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 25 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 28 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 28 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 31 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 33 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 34 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 36 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 37 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 38 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 39 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 39 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 39 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 47 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 47 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 48 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 52 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 52 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 53 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V..... | 53 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 55 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Übersicht sämtlicher bisher veröffentlichter epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz der CAD..... | 18 |
| Tabelle 3-2: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der CAD in Deutschland | 20 |
| Tabelle 3-3: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz der CAD in Deutschland..... | 21 |
| Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 22 |
| Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 23 |
| Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)..... | 29 |
| Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)..... | 30 |
| Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)..... | 32 |
| Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 34 |
| Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)..... | 35 |
| Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 36 |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 36 |
| Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) | 37 |
| Tabelle 3-14 – Referenztabelle für Infusionen..... | 41 |
| Tabelle 3-15: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsaspekten..... | 48 |
| Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind..... | 54 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|-----------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 3-1: Klassischer Weg des Komplementsystems..... | 11 |
| Abbildung 3-2: Jahresverlauf von CAD-Erstdiagnosen..... | 18 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AIHA | Autoimmunhämolytische Anämie |
| CA | Cold agglutinin, Kälteagglutinine |
| CAD | Cold agglutinin disease, Kälteagglutinin-Krankheit |
| CAS | Cold agglutinin syndrome |
| DAT | Direct antiglobulin test, direkter Antihuman-Globulin-Test |
| EKT | Erythrozytenkonzentrat-Transfusion |
| EPAR | European public assessment report |
| EU | Europäische Union |
| FACIT | Functional assessment of chronic illness therapy |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| Hb | Hämoglobin |
| IgM | Immunglobulin M |
| IL | Interleukin |
| IU | International Unit |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LPD | Low grade clonal B-cell lymphoproliferative disorder, niedriggradige klonale B-Zell-proliferative Erkrankung |
| MAC | Membrane attack complex, Membranangriffskomplex |
| MAH | Marketing authorisation holder |
| MID | Minimally important difference |
| QoL | Quality of live, Lebensqualität |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SLE | Systemischer Lupus erythematodes |
| TEAE | Treatment emergent adverse events |
| 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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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 (1). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch V (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 (2). 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 der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat nicht stattgefunden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel VerfO G-BA ist der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (3).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht auszufüllen gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht auszufüllen gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden; 2009 [Stand: 03.05.2022]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807>.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung; 2020 [Stand: 04.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/__35a.html.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: In Kraft getreten am 23. März 2022; 2022 [Stand: 04.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Kälteagglutinin-Krankheit (*cold agglutinin disease*, CAD) zählt zu den seltenen Autoimmunkrankheiten. Sie ist ein Typ der autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA). Bei CAD greift das Immunsystem Erythrozyten an. Zunächst kommt es zur krankhaften Erythrozytenagglutination. In der Folge werden die betroffenen Erythrozyten zerstört, d. h. es kommt zur chronischen Hämolyse. Diese Pathomechanismen können zu schweren, lebensbedrohlichen Anämien und zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolien, Herzinfarkt und Schlaganfall führen (1–3).

Die Erythrozytenagglutination bei CAD wird ausgelöst durch krankhafte klonale oder oligoklonale Immunoglobulin M-(IgM) Autoantikörper, die von den B-Lymphozyten gebildeten Kälteagglutinine (*cold agglutinins*, CA). Unterhalb der physiologischen Körperkerntemperatur, d. h. bei Temperaturen von $< 37\text{ °C}$ beginnen die CA über schwache Van-der-Waals-Kräfte an Erythrozytenantigene zu binden. Je kälter die Temperatur dabei ist, desto stärker wirken diese Van-der-Waals-Kräfte (4) und desto mehr Erythrozyten werden gebunden. Auf diese Weise bilden sich CA-IgM-Erythrozyten-Komplexe. Diese wiederum aktivieren den ersten Schritt des klassischen Komplementwegs innerhalb der angeborenen bzw. unspezifischen Immunabwehr, und zwar durch Bindung an das Komplement C1-Plasma-Glykoprotein. Kaskadenartig folgt nun der Ablauf des klassischen Komplementwegs, vorwiegend über seine neun Plasma-Glykoproteine (C1-C9) (siehe Abbildung 3-1). Dabei kommt es zur Opsonierung der betroffenen Erythrozyten, d. h. sie werden zur Eliminierung (Phagozytose) durch Makrophagen mittels C3b markiert. Durch diese fortwährende Zerstörung der Erythrozyten kommt es zur chronischen Hämolyse.

Die chronische Hämolyse findet über eine unvollständige Aktivierung des Komplementsystems (Opsonierung über C3b) zu ca. 90 % extravasal und hier wiederum hauptsächlich in der Leber statt; allerdings auch in der Milz. In der Leber werden die mit C3b opsonierten Erythrozyten durch ortsansässige spezielle Makrophagen - die Kupffer-Zellen - zerstört. Sie exprimieren den C3b-Rezeptor. Beim Abbau der Erythrozyten wird ihr Hämoglobin gespalten. Seine Proteinanteile (Globine) werden metabolisiert, der eisenhaltige Farbstoff Häm wird weiter zu Bilirubin abgebaut. Dieses wird dann zur Ausscheidung über die Galle glukuroniert, das Eisen wird wiederverwertet. Dieser Ablauf der chronischen extravasalen Hämolyse ist der hauptsächlichste, pathophysiologische Mechanismus der CAD. In schwereren CAD-Fällen kommt es zur krankheitstypischen Anämie, die lebensbedrohlich werden kann. Nach vollständiger Komplementsystem-Aktivierung (bis C9) kann die Hämolyse bei CAD jedoch auch, allerdings in weitaus geringerem Ausmaß, intravasal erfolgen.

Klassischer Weg des Komplementsystems

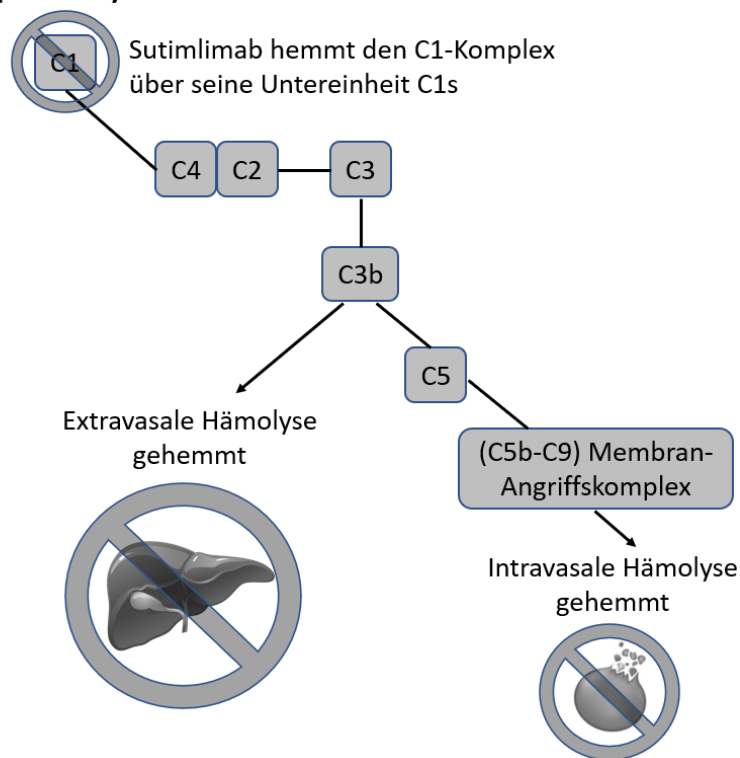


Abbildung 3-1: Klassischer Weg des Komplementsystems.

Sutimlimab hemmt die pathologische chronische extra- und intravasale Hämolyse bei CAD bereits am Beginn (*upstream*) des klassischen Komplementwegs durch selektive Inhibition der Glykoproteinuntereinheit C1s (5). Die extravasale Hämolyse ist mit 90 % weitaus entscheidender für das Hauptproblem bei CAD, der bis zur Lebensgefahr führenden Anämie - als die intravasale Hämolyse.

Die intravasale Hämolyse geschieht über den letzten Schritt des klassischen Komplementweges: die Membranangriffskomplexe (*membrane attack complex*, MAC). Die MAC haben eine porenartige Struktur mit ca. 10 nm Durchmesser. Diese Poren werden in die Erythrozytenmembran eingebaut, die damit durchlöchert und destabilisiert wird. Zwischen dem intra- und extrazellulären Medium können nun ungehindert Wasser und Elektrolyte einströmen, was die Erythrozytenmembran zum Platzen bringt (Lyse).

Eculizumab stoppt die intravaskuläre Hämolyse bei CAD. Durch die Bindung von Eculizumab an C5 wird die Spaltung von C5 in C5a über die C5-Konvertase verhindert. Eculizumab blockiert so die gemeinsame terminale Strecke aller drei Komplementwege, ab C5 bis hin zu den MAC. Bei CAD wird diese gemeinsame terminale Strecke jedoch nur in geringem Maße durchlaufen, was für die bei CAD nur geringfügige intravasale Hämolyse verantwortlich ist. Eculizumab hat keinen Einfluss auf den klassischen Komplementweg und lässt somit die extravasale Hämolyse unbeeinflusst.

Sutimlimab hingegen blockiert die extravasale Hämolyse bei CAD. Sutimlimab blockiert den klassischen Komplementweg, komplett und gleich an seinem Beginn. Die Aktivierung des

klassischen Komplementwegs ist der Hauptpathomechanismus bei CAD und führt zur vorherrschenden extravasalen Hämolyse. Sutimlimab lässt - im Gegensatz zu Eculizumab - die Aktivierung der gemeinsamen terminalen Strecke über die beiden verbleibenden Komplementwege (Lektin-Weg und Alternativer Weg) intakt.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen spielt Eculizumab bei CAD nur als Ausnahme-Notfall-Medikament eine Rolle, wenn z. B. in fulminanten hämolytischen Krisen seltenerweise die intravasale Hämolyse mit gefährlichen peripheren Perfusionsstörungen im Vordergrund steht. Sutimlimab hingegen unterdrückt den Hauptpathomechanismus bei CAD: die extravasale Hämolyse, die im gesamten Krankheitsverlauf im Vordergrund steht.

Äußerlich sichtbare Leitsymptome der CAD sind Akrozyanosen bei Kälteexposition, die bereits in leichteren Fällen auftreten können. Ihre Ursache ist nicht die chronische Hämolyse, sondern bereits die CA-Autoantikörper-Bindung an Erythrozyten mit der Folge ihrer Agglutination. Aufgrund der Temperaturabhängigkeit dieser Bindung geschieht die pathologische Erythrozytenagglutination bevorzugt in den kälteexponierten Akren, d. h. in den Gefäßen der Hände und Finger, Füße und Zehen, Nase, Ohren und in weiteren vorspringenden Körperteilen. Dort kommt es zur Lumeneinengung der Arteriolen und Kapillaren, bis hin zu deren Verschluss. Die gestörte Mikrozirkulation imponiert äußerlich als Zyanose und kann eine Ischämie dieser Körperteile auslösen. Diese Akrozyanosen bei Kälteexposition können bei Erwärmung reversibel sein.

Als Diagnoseschema der CAD hat sich das Fehlen einer ursächlichen Grunderkrankung, der Nachweis einer chronischen Hämolyse, ein als pathologisch zu befundender CA-Titer bei 4 °C Untersuchungstemperatur (am häufigsten definiert als *cut-off* ≥ 64) sowie charakteristische Befunde im direkten Coombs-Test (*direct antiglobulin test*, direkter Antihuman-Globulin-Test, DAT) etabliert (4, 6–9). Die CAD wird klassifiziert als eine niedriggradige klonale B-Zell-proliferative Erkrankung (*low grade clonal B-cell lymphoproliferative disorder*, LPD). Liegt hingegen eine ursächliche Grunderkrankung wie Infektionen (Mykoplasmen, seltener Epstein-Barr-Virus, Zytomegalievirus, Röteln), offenkundige Malignität (typischerweise B-Zell-Lymphome) oder rheumatologische Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematodes) vor, muss die Primäre CAD differentialdiagnostisch abgegrenzt werden von dem sekundären *cold agglutinin syndrome*, (CAS) (4, 6–9).

Schweregrade und Prognose

Grundsätzlich können bei CAD drei Krankheitsschweregrade unterschieden werden: Keine oder nur milde Symptome, vs. wesentlich beeinträchtigende Symptome, vs. lebensbedrohliche Zustände. Da die Symptome im Krankheitsverlauf typischerweise erheblich fluktuieren, kann bei CAD jedoch nicht von einer zeitlichen Abfolge von Stadien gesprochen werden.

Prognostisch gesehen handelt es sich bei der CAD um eine bis heute unheilbare, chronische Krankheit. Eine dänische retrospektive Populationsstudie beobachtete, dass bei den CAD-Patienten die Wahrscheinlichkeit, binnen fünf Jahren zu versterben gegenüber der Kontrollgruppe dreifach erhöht ist (2).

Keine oder nur milde Symptome

Da der menschliche Organismus die Erythropoese bis auf das Achtfache steigern kann, kann sich die vermehrte Neubildung von Erythrozyten vs. ihre Zerstörung durch die chronische Hämolyse die Waage halten. Dieser Zustand wird als kompensierte Hämolyse bezeichnet. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht jedoch geringfügig zugunsten der chronischen Hämolyse, d. h. wenn der Körper die Hämolyse nicht mehr vollständig durch Steigerung der Erythropoese kompensieren kann, resultiert eine leichte Anämie. Diese Patienten ohne bzw. mit nur leichter Anämie erleben keine oder nur leichte dauerhafte Symptome. Es kann aber bei Kälteexposition zu Akrozyanosen kommen, die oft reversibel sind und meist keine größeren Probleme verursachen. In sehr seltenen Fällen sind die Akrozyanosen aber nicht rechtzeitig reversibel, so dass es zu Ischämien bis hin zu Nekrosen kommen kann.

Wesentlich beeinträchtigende Symptome

Bei wesentlich beeinträchtigten Patienten wird jenes Gleichgewicht zwischen gesteigerter Erythropoese vs. Erythrozytenverluste nicht nur geringfügig, sondern beträchtlich überschritten. Die chronische Hämolyse kann nicht mehr ausreichend kompensiert werden. In einer solchen Situation kommt es zu einer erheblichen Anämie mit ihren typischen Symptomen wie z. B. Blässe, starke chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen, Belastungsdyspnoe, Tachykardie oder Schwindel. Die chronische Müdigkeit wird zusätzlich durch erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen im Rahmen der krankheitstypischen chronischen Komplementaktivierung ausgelöst. Die Aktivität entzündlicher Zytokine korreliert mit der Schwere der Fatiguesymptome (10, 11). Bilirubin entsteht als Abbauprodukt des Hämoglobins bei der chronischen Hämolyse, deswegen bedingt sie pathologisch erhöhte Bilirubinspiegel. Sie können u.a. Ikterus und Urtikaria auslösen. Juckreiz und Urtikaria werden bei CAD allerdings auch ausgelöst über C3a und C5a, über Degranulation und somit Freisetzung von Histamin aus Mastzellen.

Lebensbedrohliche Zustände

Der dritte und letzte Schweregrad lebensbedrohlicher Zustände stellt sich ein, wenn die Anämie lebensbedrohliche Ausmaße annimmt. Die Unterversorgung mit Sauerstoff (Hypoxie) kann dann derart gravierend sein, dass der Untergang von Zellen bzw. Geweben die Folge ist, bis hin zum Tod des Patienten. Zudem können akutes Nierenversagen und thromboembolische Events akut lebensbedrohlich werden. CAD ist daher mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (2). Trotzdem sind lebensbedrohliche Zustände im Krankheitsverlauf der CAD eher selten.

Zusammenfassend kann bei CAD unterschieden werden zwischen kälteinduzierten, agglutinationsvermittelten und meist reversiblen Folgen wie Akrozyanose, Raynaud-Phänomen, Livedo reticularis, Ischämie, Gangrän/Nekrosen (sehr selten) vs. komplementvermittelten, kurzfristig irreversiblen Folgen wie chronische Hämolyse, Anämie mit ihren typischen Symptomen, sowie Ikterus, Pruritus, Urtikaria und Hämoglobinurie. Insbesondere durch Interaktionen zwischen den Komplement- mit Koagulationssignalwegen können akutes Nierenversagen und die für CAD typischen Thromboembolien ausgelöst werden (Lungenembolie, Herzinfarkt, Schlaganfall etc.).

Zielpopulation von Sutimlimab

Sutimlimab stoppt bei CAD-Patienten schnell und anhaltend die chronische Hämolyse durch Hemmung des klassischen Komplementweges gleich an seinem Beginn (*upstream* Hemmung). Damit wird die Ursache für die krankheitstypische Anämie gehemmt. Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen (EKT) als Notfalltherapie müssen daher gar nicht mehr oder erheblich seltener eingesetzt werden (9). Zudem wird durch die Komplementhemmung die pathologisch erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen inhibiert. Anämie und erhöhte proinflammatorischen Zytokine sind Ursachen für die starke chronische Müdigkeit bei CAD, die durch Sutimlimab ebenso rasch und entscheidend gebessert wird(9).

Zielpopulation für die Therapie mit Sutimlimab sind grundsätzlich alle Patienten mit CAD. Den höchsten Therapiebedarf haben insbesondere Patienten, die durch Folgen der chronischen Hämolyse/Anämie deutlich beeinträchtigt sind, d. h. Patienten mit Abhängigkeit von EKT und/oder starker chronischer Müdigkeit, sowie Patienten mit lebensbedrohlichen Zuständen, bei denen die Hämolyse so schnell wie möglich gestoppt werden muss.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Patienten mit CAD vom Schweregrad keine oder nur milde Symptome, d. h. mit kompensierter Hämolyse bzw. nur leichter Anämie und noch erträglicher chronischer Müdigkeit, wird eine *Watch-and-Wait*-Strategie empfohlen: Die Patienten sollen sich lediglich warm halten, Auskühlung insbesondere der Akren vermeiden, ggf. Folsäure und Vitamin B12 zur Unterstützung der gesteigerten Erythropoese einnehmen und regelmäßig das große Blutbild überwachen lassen (4, 12, 13). Es kann zwar bei Kälteexposition zu Akrozyanosen kommen, diese sind jedoch oft reversibel, verursachen meist keine größeren Probleme, werden von den Patienten als unkompliziert wahrgenommen und sind meist relativ einfach zu vermeiden.

Bei Patienten mit wesentlich beeinträchtigenden Symptomen sowie mit lebensbedrohlichen Zuständen, muss jedoch jenseits einer *Watch-and-Wait*-Strategie ursächlich interveniert werden. Für diese beiden Patientengruppen steht bisher weltweit keine zugelassene Therapie zur Verfügung. *Off-Label* und damit als „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bezeichnet, wird bisher zumeist mit Rituximab ± Zytostatikum (Bendamustin, Fludarabin oder Bortezomib) behandelt. Ziel ist hierbei eine Dezimierung der B-Lymphozytenzahl und damit indirekt eine Senkung der von ihnen produzierten krankheitsursächlichen CA-Titer (4, 12–14). Die Therapie mit Rituximab ± Zytostatikum hat allerdings den Nachteil eines relativ langsamen Wirkungseintritts von durchschnittlich 1,5 Monaten (15). Zudem lässt die Wirkung nach jedem

Zyklus mit der Zeit nach und muss dann wiederholt werden. Rituximab kann die CA-produzierenden Plasmazellen nicht direkt depletieren, da diese das CD20-Oberflächenprotein als *drug target* gar nicht präsentieren. Es wird zwar von allen Zellen der B-Reihe exprimiert, Ausnahmen sind jedoch das erste und letzte Entwicklungsstadium, d. h. die frühen Pro-B-Zellen, Plasmablasten und Plasmazellen. Rituximab ± Zytostatikum wirkt also nicht direkt gegen die chronische Hämolyse, sondern nur indirekt über die relative Absenkung der CA-Titer. Die CA verschwinden aber nie komplett. Deshalb können wesentlich betroffene Patienten trotz Zyklen mit Rituximab ± Zytostatikum abhängig von EKT bleiben (16). Diese bergen das Risiko einer Eisenüberladung, da das Häm-Eisen beim Abbau von Erythrozyten wiederverwertet wird. Außerdem können sie zu einer gefährlichen Alloimmunisierung führen. Zudem bringt Rituximab ± Zytostatikum öfters gravierende Nebenwirkungen mit sich, vor allem schwere Neutropenien mit Folge von bedrohlichen Infektionen. Unter Rituximab ± Zytostatikum kann es unvorhersehbar zu protrazierter Depletion der B-Lymphozyten und/oder zu einer anhaltenden Hypogammaglobulinämie kommen. Schwerste, lebensbedrohliche Infektionen lassen sich dann nicht mehr beherrschen. Trotz intensivmedizinischer Bemühungen, das iatrogen kompromittierte Immunsystem z. B. durch intravenöse Immunglobulinsubstitution notfallmäßig zu unterstützen sowie systemischer Antibiotikagabe, lässt sich dann ein septischer Schock mit Todesfolge nicht aufhalten.

In Notfallsituationen, vor allem bei fulminanten hämolytischen Krisen, und nur in Einzelfällen kann mittels Plasmapherese die sofortige Senkung der CA-Titer zum Einsatz kommen (4, 12, 13, 17, 18). Die Wirkung der Plasmapherese hält aber nur kurz an, weil weder die Produktion der CA noch deren Folgen therapiert werden.

Darüber hinaus wird für Notfallsituationen die Behandlung mit Eculizumab insbesondere dann erwähnt, wenn die Folgen der intravasalen Hämolyse fulminant in den Vordergrund treten; bei stabiler CAD überwiegt die extravasale Hämolyse sehr deutlich. (4, 19, 20). Eculizumab bindet an das Protein C5 des Komplementsystems und blockiert damit dessen sog. terminale Aktivierung. Diese ist für die intravasale Hämolyse bei CAD verantwortlich (siehe Abbildung 3-1). Dieses Wirkprinzip Eculizumabs kann jedoch nicht die extravasale Hämolyse ansprechen, die bei stabiler CAD sehr deutlich vorherrscht. Deshalb wird das Protein C5 des Komplementsystems nicht als optimales *drug target* bei CAD angesehen (20). Auch empirisch zeigte sich in der einarmigen Studie DECADE, dass Eculizumab bei CAD-Patienten außerhalb von Notfallsituationen weder die Anämie noch die subjektiven Lebensqualitätsparameter signifikant verbesserte (21).

Der ungedeckte therapeutische Bedarf (*unmet need*) bei CAD besteht vor allem bei denjenigen Patienten, bei denen eine *Watch-and-Wait*-Strategie nicht mehr ausreicht: Werden die Folgen der CAD unerträglich, besorgniserregend bzw. lebensgefährlich, benötigen die Patienten eine ursächliche Therapie (13, 14). Bislang gibt es jedoch weltweit keine zugelassenen Therapien. *Off-Label* steht bislang nur Rituximab ± Zytostatikum zur Verfügung (4, 12, 13). Die bereits beschriebenen Nachteile bestehen in den teils massiven und nicht vorhersehbaren Nebenwirkungen. Die Zyklen mit Rituximab ± Zytostatikum mit ihrem langsameren Wirkungseintritt (ca. 1,5 Monate) bedeuten zudem ein ständiges Auf und Ab für die Patienten.

Das größte Problem liegt im typischerweise fluktuierenden Krankheitsverlauf bislang darin, dass viele Patienten immer wieder abhängig von Notfall-EKT bleiben, mit den beschriebenen Gefahren (16). Ein therapeutisches Ziel in der CAD ist es daher, die Patienten möglichst unabhängig von Notfall-EKT zu machen bzw. diese sehr deutlich reduzieren zu können.

Zudem sollte die Therapie auch die erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen verhindern, die durch die krankheitstypische chronische Aktivierung des klassischen Komplementweges ausgelöst wird. Die erhöhten proinflammatorischen Zytokine sind neben der Anämie auch Ursache für die oft stark behindernde chronische Müdigkeit der CAD-Patienten. Durch die Behandlung mit Sutimlimab konnte eine schnelle und dauerhafte Abnahme der Zytokine Interleukin (IL)-6 und IL-10 nachgewiesen werden. Die Abnahme korrelierte mit der Veränderung der chronischen Müdigkeit (*Fatigue*) (22).

Somit wird der therapeutische Bedarf bei CAD durch den zu bewertenden innovativen monoklonalen Antikörper Sutimlimab gedeckt. Gut verträglich, schnell, sowie anhaltend stoppt Sutimlimab die chronische Hämolyse binnen ca. einer Woche, indem die nachfolgende Kaskade des klassischen Komplementwegs gleich an seinem C1-Komplex-Beginn blockiert wird (*Upstream-Hemmung*). Dadurch wird die krankhafte Opsonierung der betroffenen Erythrozyten und somit ihre Zerstörung vorwiegend in der Leber verhindert (Phagozytose durch Kupffer-Zellen). So wird die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie gestoppt und damit dem Körper der Wiederaufbau normaler Hämoglobin (Hb)-Werte ermöglicht.

Sutimlimab erfüllt auf diese Weise den dringenden therapeutischen Bedarf bei CAD, die Patienten unabhängig von Notfall-EKT zu machen bzw. diese stark reduzieren zu können (9). Durch die Hemmung des klassischen Komplementwegs reduziert Sutimlimab überdies die krankhaft erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Sutimlimab stoppt somit die beiden Hauptursachen der starken chronischen Müdigkeit, d. h. sowohl die Anämie als auch die pathologisch erhöhten proinflammatorischen Zytokine.

In subjektiven Fragebogendaten konnte die *quality of live* (Lebensqualität, QoL)-Verbesserung über eine mittlere Verbesserung des *functional assessment of chronic illness Therapy* (FACIT)-*Fatigue-Scores* um sieben Punkte bis Woche eins, ab dann um elf Punkte gegenüber der Baseline dokumentiert werden. Diese Effektstärke liegt signifikant über der als *minimally important difference* (MID) angesehenen Schwelle von drei bis sieben Punkten (9). Die signifikante und deutliche Verbesserung der QoL korreliert zeitlich mit dem über Laborparameter nachgewiesenen Stopp der chronischen Hämolyse. Bezüglich der Sicherheit von Sutimlimab wurden keine *treatment emergent adverse events* (TEAE) berichtet, die auf potenzielle Überempfindlichkeitsreaktionen hindeuten würden (9). Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den bekannten teils gravierenden Nebenwirkungen der bisherigen *Off-Label*-Therapien mit Zyklen von Rituximab ± Zytostatikum, die v.a. schwere Neutropenien mit der Folge von (lebens)bedrohlichen Infektionen auslösen können.

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 erwachsenen Patienten mit CAD.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die CAD gehört zu den seltenen Krankheiten, daher ist bei der Schätzung der epidemiologischen Populationsparameter der CAD grundsätzlich von einem erhöhten Verzerrungspotential (*bias*) auszugehen. Ferner sind die Symptome der CAD, bis auf das krankheitstypische Leitsymptom der Akrozyanosen - also meist durch Wärme reversible bläuliche Verfärbungen und Durchblutungsstörungen der vorspringenden Körperteile bei Kälteexposition - wenig spezifisch. Chronische Müdigkeit und Anämie z. B. können vielfältige Ursachen haben.

Zudem wird davon ausgegangen, dass kältere Umgebungsbedingungen vermehrt zu patientenrelevanten Symptomen führen. Daher kommt es auch hier zur Verzerrung in Bezug auf die Diagnosestellung. Empirisch wurde nachgewiesen, dass die Verteilung der Häufigkeiten von CAD-Erstdiagnosen über die Monate eines Jahres hinweg keiner Gleichverteilung folgt, sondern vielmehr eine U-Form aufweist. Innerhalb der Histogramme der untersuchten Länder finden sich jeweils in den Sommermonaten die Minima und in den Wintermonaten die Maxima (Abbildung 3-2).

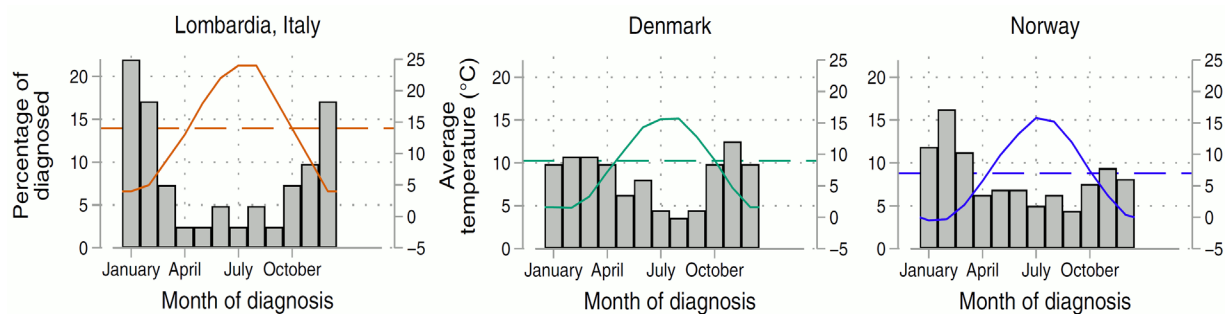


Abbildung 3-2: Jahresverlauf von CAD-Erstdiagnosen.

Die CAD-Erstdiagnosen verteilen sich im Jahresverlauf U-förmig über die Monate auf der nördlichen Hemisphäre der Erde (23). Gestrichelte Linien zeigen die Jahresmittel der Temperaturen.

CAD: Kälteagglutinin-Krankheit

Auch in den jährlich kumulierten Häufigkeiten der CAD-Erstdiagnosen pro eine Million Einwohner, d. h. in den Jahresinzidenzen, finden sich ähnliche Unterschiede. Sie korrelieren ebenso deutlich mit Unterschieden in klimatischen Temperaturbedingungen zwischen den untersuchten Ländern. In den wärmeren Regionen wie der Lombardei (Italien) wurden signifikant geringere Jahresinzidenzen beobachtet als in kälteren Klimaten wie Norwegen (23, 24).

Bereits im Jahr 1977 wurde die Frage aufgeworfen, ob solche Häufigkeitsunterschiede in den CAD-Erstdiagnosen zwischen Ländern mit deutlich verschiedenen klimatischen Bedingungen eher auf Verzerrungspotentiale, oder eher auf reale genetische und/oder klimatische Unterschiede zurückzuführen sind (25). Inzwischen herrscht die Meinung vor, dass das Klima ein wichtiger Faktor von Exazerbationen bei latent vorhandener CAD ist, jedoch nicht als entscheidend für die Ätiologie an sich angesehen werden sollte. Ohne Exazerbationen kann die CAD asymptomatisch und daher unentdeckt verlaufen, aber dennoch die hämatologischen Laborparameter für die Diagnose erfüllen (23). Damit ist davon auszugehen, dass es grundsätzlich zur Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz bei asymptomatischer oder kaum symptomatischer CAD kommt. Bei den symptomatischen CAD-Fällen sollte das Verzerrungspotential als wesentlich geringerer eingeschätzt werden.

Eine Übersicht der populationsbezogenen epidemiologischen Studien zur Prävalenz und Inzidenz von CAD findet sich in Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Übersicht sämtlicher bisher veröffentlichter epidemiologischer Studien zur Prävalenz und Inzidenz der CAD

| Land | Autoren | Beobachtungs-Zeitraum, (N) | Geschätzte Prävalenz | Geschätzte Jahresinzidenz |
|----------|-----------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Norwegen | Berentsen et al. (24) | 2007 – 2018 ($N_{total} = 232$) | 20,5:1 Mio. | 1,9:1 Mio. |

| Land | Autoren | Beobachtungs-Zeitraum, (N) | Geschätzte Prävalenz | Geschätzte Jahresinzidenz |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Norwegen | Berentsen et al. (6) | 1995 – 2004 (N = 86) | 16,2:1 Mio. | 1:1 Mio. |
| USA (alle 50 Staaten, 46% Midwest) | Su et al. (26) | 2006 – 2016 (N = 814) | 14,5:1 Mio. | |
| Dänemark | Bylsma et al. (2) | 1999 – 2013 (N = 72) | 12,6:1 Mio. | 1,8:1 Mio. |
| Italien (Lombardei) | Berentsen et al. (24) | 2007 – 2018 (N _{total} = 232) | 5,0:1 Mio. | 0,48:1 Mio. |

CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, Mio: Millionen

Für Deutschland gibt es bisher keine öffentlich zugänglichen, populationsbasierten epidemiologischen Daten zur CAD. Jedoch befindet sich der Aufbau eines internationalen Registers von CAD-Fällen inkl. Deutschland mit Namen CADENCE derzeit in der Rekrutierungsphase. Beginn war im Dezember 2019, der letzte Patientenbesuch wird für Ende 2024 erwartet. In dieses nicht-interventionelle, prospektive Register sollen etwa 725 CAD-Patienten an 121 Standorten aufgenommen und über drei Jahre lang beobachtet werden. Zu den teilnehmenden Ländern gehören zunächst die USA, Kanada, Frankreich, Großbritannien, Deutschland, Italien, Spanien, Österreich, Norwegen, Japan und Australien (27).

Die Erkenntnisse über CAD stammten zunächst lediglich aus Fallberichten und kleinen Fallserien, bis im Jahr 2006 die erste populationsbezogene Studie zur CAD veröffentlicht wurde (6). Diese Studie schätzte eine Prävalenz von 16,2 CAD-Fällen pro Million Einwohner und eine Inzidenzrate von 1,0 Fällen pro Million Personennjahre für die Norwegische Bevölkerung. Für die mediane Überlebensdauer werden 12,5 Jahre ab Krankheitsbeginn angegeben. Die geschätzte Prävalenz wurde jedoch als überschätzt angesehen. Berentsen (24) veröffentlichten eine weitere vergleichende populationsbasierte epidemiologische Studie für Norwegen und Italien (Lombardei). Für Norwegen wurde nun eine Schätzung von 20,5 CAD-Fällen pro Million Einwohnern und eine Jahresinzidenz-Rate von 1,9 Fällen pro Million berichtet. In der vergleichenden Studie aus 2020 berichten die Autoren eine viermal höhere Prävalenz und Inzidenz in Norwegen im Vergleich zu der Lombardei in Italien. Für beide Länder zusammen betrachtet, wird eine mediane Überlebensdauer von 16 Jahren ab Krankheitsbeginn, sowie eine 5-Jahre-Überlebensrate von 83 % ermittelt.

Die Detektionsrate der symptomatischen CAD, sowohl für die untersuchte Population in Norwegen als auch Italien (Lombardei), wurde als sehr hoch eingestuft. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die gefundenen epidemiologischen Unterschiede zwischen den Ländern nicht auf eine Unterdiagnose, sondern auf die klimabedingte Symptomatik bei den Patienten zurückzuführen ist.

CAD ist eindeutig eine Krankheit des höheren Lebensalters. Das Risiko für das Auftreten von CAD steigt nach dem 55. Lebensjahr an - die aktuellste populationsbezogene epidemiologische Studie nennt ein mittleres Alter von 67 Jahren bei Krankheitsbeginn (24). CAD betrifft offenbar Männer und Frauen zu etwa gleichen Teilen. Das Überwiegen von Frauen in einigen Studien muss dabei sehr wahrscheinlich darauf zurückgeführt werden, dass Frauen generell ein höheres Lebensalter erreichen und damit die Krankheit häufiger auftritt (16).

Da populationsbasierte Daten zur Epidemiologie von CAD für Deutschland bisher nicht verfügbar sind, muss auf die vorhandenen Daten aus den anderen europäischen Ländern zurückgegriffen werden (Tabelle 3-1). Dabei wird angenommen, dass die Prävalenz und Inzidenz der CAD in Deutschland mit hoher Wahrscheinlichkeit zwischen den Höchst- und Tiefstwerten, d. h. von Norwegen und Italien liegen müsste (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der CAD in Deutschland

| | Untergrenze | Obergrenze |
|------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Prävalenz CAD | 5,0:1 Mio. | 20,5:1 Mio. |
| Jahresinzidenz CAD | 0,48:1 Mio. | 1,9:1 Mio. |
| CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, Mio: Millionen | | |

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Bisher liegen weltweit keine Daten über die Prävalenz oder Inzidenz der CAD über mehrere Jahre hinweg vor; ebenso wenig für Deutschland.

Veränderungen der epidemiologischen Parameter der symptomatischen und daher ggf. behandlungsbedürftigen CAD sind für Deutschland in den nächsten 5 Jahren nicht zu erwarten. Generell sind bei CAD bisher keine grundsächlichen ätiologischen Faktoren bekannt, insbesondere keine, die zeitliche Tendenzen aufweisen würden. Klimatische Faktoren sind nicht krankheitsursächlich, sondern für die Wahrscheinlichkeit von wahrnehmbaren Exazerbationen verantwortlich.

Einerseits ist von einer unbekanntem Dunkelziffer von völlig symptomlosen Patienten mit zwar u.a. erhöhten Kälteagglutinin-Titern auszugehen, die jedoch zu keinerlei Anämien oder anderen wahrnehmbaren Symptomen bei Patienten führen. Andererseits wird die diagnostische Detektionsrate bei den symptomatischen Patienten als sehr hoch angesehen (24). Für symptomatische CAD-Patienten ist daher von einer niedrigen, wenig relevanten Dunkelziffer auszugehen.

Daher sollte für Deutschland eine gleichbleibende Prävalenz der symptomatischen, diagnostizierten und ggf. behandlungsbedürftigen CAD innerhalb der nächsten fünf Jahre angenommen werden.

Mit diesen Betrachtungen ergibt sich die Vorausberechnung der geschätzten Entwicklung der Prävalenz der CAD für die nächsten fünf Jahre in Deutschland (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz der CAD in Deutschland

| Jahr | Spanne | Geschätzte Zahl der Patienten mit CAD ^{a,b} | Bevölkerungszahl ^c | Prävalenz |
|------|-------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| 2022 | Untergrenze | 416 | 83.130.000 | 5,0:1 Mio. |
| | Obergrenze | 1.704 | | 20,5:1 Mio. |
| 2023 | Untergrenze | 415 | 83.089.000 | 5,0:1 Mio. |
| | Obergrenze | 1.703 | | 20,5:1 Mio. |
| 2024 | Untergrenze | 415 | 83.029.000 | 5,0:1 Mio. |
| | Obergrenze | 1.702 | | 20,5:1 Mio. |
| 2025 | Untergrenze | 415 | 82.951.000 | 5,0:1 Mio. |
| | Obergrenze | 1.700 | | 20,5:1 Mio. |
| 2026 | Untergrenze | 414 | 82.852.000 | 5,0:1 Mio. |
| | Obergrenze | 1.698 | | 20,5:1 Mio. |
| 2027 | Untergrenze | 414 | 82.735.000 | 5,0:1 Mio. |
| | Obergrenze | 1.696 | | 20,5:1 Mio. |

^{a,b} Schätzung der Unter-/Obergrenze basierend auf der geschätzten Bevölkerungszahl bei Annahme gleichbleibender Prävalenz

^c Schätzung gemäß Statistischem Bundesamt, Variante „moderater Wanderungssaldo“, Basis: 2020, Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020. Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 (28). Obwohl erste endgültige amtliche Daten zur Bevölkerungszahl vom 30.06.2022 vorliegen, bleibt die verwendete mittelfristige Schätzung aus 2021 die derzeit aktuelle. Damit weichen diese Zahlen für 2022 von denjenigen in Tabelle 3-4 und Abschnitt 3.2.4 leicht ab.

CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, Mio: Millionen

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD | 420 – 1.724 | 368 – 1.509 |
| CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Sutimlimab ist zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD zugelassen (29). Für Deutschland liegen bisher - wie in Abschnitt 3.2.3 erläutert – keine Daten zur Prävalenz und Inzidenz der CAD vor. Gemäß dieser Zulassungsindikation wurde daher die Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Sutimlimab anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten aus anderen europäischen Ländern (Tabelle 3-1) abgeschätzt. Als Untergrenze der für Deutschland angenommenen Prävalenz der CAD wurden 5,0:1 Mio. analog zur Lombardei (Italien) und als Obergrenze 20,5:1 Mio. analog zu Norwegen herangezogen (24). Deutschland befindet sich klimatisch in der Mitte dieser beiden Länder/Regionen. Daher scheint eine Prävalenz zwischen der Unter- und Obergrenze plausibel.

Als Gesamtbevölkerung Deutschlands wurden laut Statistischem Bundesamt mit Stand vom 30.06.2022 84.079.811 Personen angenommen (30). Der Anteil der Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurde mit 87,57 % (Stand 2021) zugrunde gelegt (31). Die Berechnungen erfolgten in drei Schritten (32):

1. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Untergrenze: $84,079811 \text{ Mio. Gesamtbevölkerung} * 5,0/\text{Mio.} = 420 \text{ CAD-Patienten.}$

Obergrenze: $84,079811 \text{ Mio. Gesamtbevölkerung} * 20,5/\text{Mio.} = 1.724 \text{ CAD-Patienten.}$

2. Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,57%)

Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet von Sutimlimab:

Untergrenze: $420 * 0,8757 = 368$ CAD-Patienten.

Obergrenze: $1.724 * 0,8757 = 1.509$ CAD-Patienten.

Somit kann von einer Zielpopulation **zwischen 368 und 1.509 Patienten** ausgegangen werden.

Zu beachten ist, dass dieser Schätzung die Gesamtbevölkerung Deutschlands zugrunde gelegt wurde. Dieses Vorgehen entspricht der Berechnung der verwendeten epidemiologischen Daten in anderen Ländern. Die Zulassung Sutimlimabs beinhaltet jedoch nur erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre. Daher kann eine leichte Überschätzung der Gesamtzahlen für Deutschland angenommen werden.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Sutimlimab | Patienten ≥ 18 Jahre mit hämolytischer Anämie bei Kälteagglutinin-Krankheit (<i>cold agglutinin disease</i> , CAD) | Beträchtlich | 368 – 1.509 |
| CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die CAD liegen für Deutschland bisher keine populationsbasierten epidemiologischen Daten vor. Deshalb muss auf Daten aus anderen europäischen Ländern zurückgegriffen werden (Abschnitt 3.2.3). Die aktuellsten epidemiologischen Daten liefert Berentsen et al. (24). Diese Studie wird als populationsbasiert ausgewiesen und die Diagnoserate symptomatischer CAD-Fälle wird als sehr hoch bewertet, d. h. die Dunkelziffer kann als gering angenommen werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern in der Datenbank Pubmed sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert. Auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde außerdem nach aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert.

Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4

Neben Freihandsuchen im Internet wurde für die Informationen in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 eine orientierende Recherche zur Prävalenz und Inzidenz der CAD in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Die Recherche wurde am 15. Februar 2022 durchgeführt. Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung oder der Sprache wurden nicht getroffen.

Offizielle Quellen

Darüber hinaus wurden Angaben aus den folgenden öffentlichen und allgemein anerkannten Quellen herangezogen:

- Statistisches Bundesamt (www.destatis.de)
- Bundesgesundheitsministerium (www.bundesgesundheitsministerium.de).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Broome C, Cunningham JM, Mullins M, Jiang X, Bylsma L, Fryzek J et al. Incidence of Thromboembolic Events Is Increased in a Retrospective Analysis of a Large Cold Agglutinin Disease (CAD) Cohort. *Blood* 2017; 130(Supplement 1):928. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.928.928.
2. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Öztürk B, Fryzek JP, Arias JM et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv* 2019; 3(20):2980–5. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000476.
3. Kamesaki T, Nishimura J-I, Wada H, Yu E, Tsao E, Morales J et al. Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan. *Int J Hematol* 2020; 112(3):307–15. doi: 10.1007/s12185-020-02899-6.
4. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; 41(k. A.):100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
5. Jäger U, D'Sa S, Schörghofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber C et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood* 2019; 133(9):893–901. doi: 10.1182/blood-2018-06-856930.
6. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91(4):460–6. doi: 10.3324/%25x.
7. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018; 181(3):320–30. doi: 10.1111/bjh.15109.
8. Berentsen S. Complement Activation and Inhibition in Autoimmune Hemolytic Anemia: Focus on Cold Agglutinin Disease. *Semin Hematol* 2018; 55(3):141–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.002.

9. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M et al. Inhibition of Complement C1s with Sutimlimab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Results from the Phase 3 Cardinal Study. *Blood* 2019; 134(Supplement 2):LBA-2-LBA-2. doi: 10.1182/blood-2019-132490.
10. Sorensen B, Streib JE, Strand M, Make B, Giclas PC, Fleshner M et al. Complement activation in a model of chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2):397–403. doi: 10.1067/mai.2003.1615.
11. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(34):E7150-E7158. doi: 10.1073/pnas.1710519114.
12. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; 176(3):395–411. doi: 10.1111/bjh.14478.
13. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood* 2021; 137(10):1295–303. doi: 10.1182/blood.2019003809.
14. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B. Sutimlimab for treatment of cold agglutinin disease: why, how and for whom? *Immunotherapy* 2022; 14(15):1191–204. doi: 10.2217/imt-2022-0085.
15. Randen U, Trøen G, Tierens A, Steen C, Warsame A, Beiske K et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014; 99(3):497–504. doi: 10.3324/haematol.2013.091702.
16. Mullins M, Jiang X, Bylsma LC, Fryzek JP, Reichert H, Chen EC et al. Cold agglutinin disease burden: a longitudinal analysis of anemia, medications, transfusions, and health care utilization. *Blood Adv* 2017; 1(13):839–48. doi: 10.1182/bloodadvances.2017004390.
17. Siami FS, Siami GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veterans Administration hospital. *Therapeutic apheresis and dialysis* 2004; 8(5):398–403. doi: 10.1111/j.1526-0968.2004.00182.x.
18. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E et al. 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. *J Clin Apher* 2019; 34(3):171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
19. Makishima K, Obara N, Ishitsuka K, Sukegawa S, Suma S, Kiyoki Y et al. High efficacy of eculizumab treatment for fulminant hemolytic anemia in primary cold agglutinin disease. *Ann Hematol* 2019; 98(4):1031–2. doi: 10.1007/s00277-018-3521-4.

20. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol* 2020; 11(k. A.):590. doi: 10.3389/fimmu.2020.00590.
21. Röth A, Bommer M, Hüttmann A, Herich-Terhürne D, Kuklik N, Rekowski J et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv* 2018; 2(19):2543–9. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024190.
22. Weitz IC, Ueda Y, Shafer F, Su J, Foster M, Storek M et al. Inflammation and Fatigue in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Analysis from the Phase 3 Cardinal Study. *Blood* 2020; 136(Supplement 1):7–8. doi: 10.1182/blood-2020-140335.
23. Hansen DL, Berentsen S, Fattizzo B, Hansen PL, Barcellini W, Frederiksen H. Seasonal variation in the incidence of cold agglutinin disease in Norway, Denmark, and Italy. *Am J Hematol* 2021; 96(7):E262-E265. doi: 10.1002/ajh.26196.
24. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136(4):480–8. doi: 10.1182/blood.2020005674.
25. Kruatrachue M, Sirisinha S. Autoimmune haemolytic anaemias in Thailand. *Scand J Haematol* 1977; 19(1):61–7. doi: 10.1111/j.1600-0609.1977.tb02719.x.
26. Su J, Bylsma LC, Jiang X, Morales Arias J, Jain N, Nordyke RJ. Healthcare resource utilization among commercially insured patients with cold agglutinin disease in the United States. *J Med Econ* 2020; 23(8):902–7. doi: 10.1080/13696998.2020.1764006.
27. Röth A, Jäger U, Jilma B, Barcellini W, Hill A, Hill Q et al. Cold Agglutinin Disease (CAD) Real World Evidence Cold Agglutinin Disease (CAD) Real World Evidence (CADENCE) registry: Design of the first international, prospective CAD registry: Abstractband für die Virtuelle Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie. *Oncology Research and Treatment* 2020; 43(Suppl. 4):180. doi: 10.1159/000510995.
28. Statistisches Bundesamt. Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020: Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035; 2021 [Stand: 14.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2035-5124202219004.pdf>.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Enjaymo®: Stand November 2022; 2022 [Stand: 18.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf.
30. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen); 2022 [Stand: 16.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit.html.

31. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2021: Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 - Stand: 31. März 2022; 2022 [Stand: 16.09.2022]. Verfügbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.
32. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Modul 3.2.4 - Anzahl der Patienten in der Zielpopulation; 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind

für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Sutimlimab | Patienten ≥ 18 Jahre mit hämolytischer Anämie bei CAD | Körpergewicht < 75 kg <ul style="list-style-type: none"> Intravenöse Gabe Einzelndosis 6.500 mg Behandlungsbeginn: in den ersten zwei Wochen wöchentlich Erhaltungsschema: alle zwei Wochen | Körpergewicht < 75 kg Erstes Jahr: 27 Folgejahre: 26 | 1 |
| | | Körpergewicht ≥ 75 kg <ul style="list-style-type: none"> Intravenöse Gabe Einzelndosis 7.500 mg Behandlungsbeginn: in den ersten zwei Wochen wöchentlich Erhaltungsschema: alle zwei Wochen | Körpergewicht ≥ 75 kg Erstes Jahr: 27 Folgejahre: 26 | 1 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> | | | | |
| <p>CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, kg: Kilogramm, mg: Milligramm</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sutimlimab ist zugelassen zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD. Laut Fachinformation ist die empfohlene Dosierung von Sutimlimab für Patienten mit CAD abhängig vom Körpergewicht. Für Patienten mit einem Gewicht von 39 kg bis weniger als 75 kg beträgt die empfohlene Dosis 6.500 mg und für Patienten mit einem

Gewicht von 75 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 7.500 mg. Sutimlimab ist in den ersten zwei Wochen wöchentlich intravenös zu verabreichen, danach erfolgt die Verabreichung alle zwei Wochen. Abweichungen von bis zu zwei Tagen um diese Zeitpunkte herum sind zulässig (1).

Sutimlimab liegt als wässrige Lösung in Durchstechflaschen mit 25 ml Behältnisvolumen vor. Jede Durchstechflasche enthält 1.100 mg Sutimlimab in 22 ml Gesamtlösungsvolumen. 1 ml Infusionslösung enthält 50 mg Sutimlimab (1).

Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wird jeweils von einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen, so dass sich im ersten Therapiejahr 27 Behandlungstage und in den Folgejahren 26 Behandlungstage pro Jahr ergeben.

Da für *Orphan Drugs* regelhaft keine zVT vom G-BA bestimmt wird, werden im Folgenden keine Jahrestherapiekosten einer zVT dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Sutimlimab | Patienten \geq 18 Jahre mit hämolytischer Anämie bei CAD | Körpergewicht < 75 kg | Körpergewicht < 75 kg Erstes Jahr: 27 Folgejahre: 26 |
| | | Körpergewicht \geq 75 kg | Körpergewicht \geq 75 kg |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Einzeldosis 7.500 mg • Behandlungsbeginn: in den ersten zwei Wochen wöchentlich • Erhaltungsschema: alle zwei Wochen | Erstes Jahr: 27 Folgejahre: 26 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> | | | |
| <p>CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, kg: Kilogramm, mg: Milligramm</p> | | | |

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sutimlimab | <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 18 Jahre mit hämolytischer Anämie bei CAD mit einem Körpergewicht < 75 kg | Erstes Jahr: 27 Folgejahre: 26 | 6.500 mg | Erstes Jahr: $27 \times 6.500 \text{ mg} = 175.500 \text{ mg}$ Folgejahre: $26 \times 6.500 \text{ mg} = 169.000 \text{ mg}$ |
| Sutimlimab | <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ≥ 18 Jahre mit hämolytischer Anämie bei CAD mit einem Körpergewicht ≥ 75 kg | Erstes Jahr: 27 Folgejahre: 26 | 7.500 mg | Erstes Jahr: $27 \times 7.500 \text{ mg} = 202.500 \text{ mg}$ Folgejahre: $26 \times 7.500 \text{ mg} = 195.000 \text{ mg}$ |
| CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, kg: Kilogramm, mg: Milligramm | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Sutimlimab wurde berechnet anhand der Behandlungstage pro Patient pro Jahr multipliziert mit dem Verbrauch pro Gabe. Die Dosis pro Behandlung richtet sich nach dem Ausgangskörpergewicht der Patienten. Bei Patienten mit < 75 kg Körpergewicht werden laut Fachinformation 6.500 mg Sutimlimab pro Behandlung empfohlen, bei Patienten mit ≥ 75 kg Körpergewicht 7.500 mg (1).

Ausgehend von einem Durchschnittsgewicht von < 75 kg wird eine Dosis von 6.500 mg Sutimlimab empfohlen. Bei einem Gesamtgehalt von 1.100 mg Sutimlimab pro Durchstechflasche sind daher insgesamt sechs Durchstechflaschen pro Behandlungstag einzusetzen. Dabei kommt es zu einem Verwurf von 100 mg Sutimlimab in 2 ml Infusionslösung. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beträgt somit 175.500 mg im ersten Behandlungsjahr bzw. 169.000 mg in den Folgejahren.

Ausgehend von einem Durchschnittsgewicht von ≥ 75 kg wird eine Dosis von 7.500 mg Sutimlimab empfohlen. Bei einem Gesamtgehalt von 1100 mg Sutimlimab pro Durchstechflasche sind daher insgesamt sieben Durchstechflaschen pro Behandlungstag einzusetzen. Dabei kommt es zu einem Verwurf von 200 mg Sutimlimab in 4 ml Infusionslösung. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beträgt somit 202.500 mg im ersten Behandlungsjahr bzw. 195.000 mg in den Folgejahren.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Sutimlimab | 1.432,24 € (Packung mit 1x Enjaymo® 50 mg/ml Infusionslösung in 25 ml – Durchstechflasche mit Inhalt von 22 ml Infusionslösung, d. h. 1.100 mg Sutimlimab gesamt pro Durchstechflasche) | 1.291,04 € (2,00 € ^a ; 139,20 € ^b) |
| Sutimlimab | 8.541,30 € (Packung mit 6x Enjaymo® 50 mg/ml Infusionslösung in 25 ml – Durchstechflaschen mit Inhalt von je 22 ml Infusionslösung, d. h. 1.100 mg Sutimlimab gesamt pro Durchstechflasche) | 7.704,10 € (2,00 ^a ; 835,20 € ^b) |
| ^a Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V ^b Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sutimlimab ist in Packungsgrößen mit jeweils einer bzw. jeweils 6 25-ml-Durchstechflasche(n) verfügbar, die jeweils 22 ml Infusionslösung beinhalten, d. h. 1.100 mg Sutimlimab gesamt je Durchstechflasche. Zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens beträgt der Apothekenabgabepreis 1.432,24 Euro pro 1er-Packung bzw. 8.541,30 Euro pro 6er-Packung. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte verstehen sich abzüglich der nach §§ 130, 130a SGB V zu gewährenden Rabatte. Diese umfassen derzeit den gesetzlichen Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 Euro auf den Apothekenabgabepreis und den gesetzlichen Herstellerrabatt in Höhe von 12 % des Herstellerabgabepreises in Euro. Nach Abzug der Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 1.291,04 Euro pro 25-ml-Durchstechflasche in der 1er-Packung. Für die 6er-Packung ergeben sich nach Abzug der Rabatte Kosten in Höhe von insgesamt 7.704,10 Euro.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | |
| | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Nicht zutreffend. | |
| | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Sutimlimab | Patienten \geq 18 Jahre mit hämolytischer Anämie bei CAD | Körpergewicht < 75 kg | - | | Körpergewicht < 75 kg |
| | | Erstes Jahr: | | | Erstes Jahr: |
| | | 208.010,70 € | | | 208.010,70 € |
| | | Folgejahre: | | | Folgejahre: |
| 200.306,60 € | 200.306,60 € | Körpergewicht \geq 75 kg | Erstes Jahr: | 242.868,78 € | |
| | | Erstes Jahr: | 242.868,78 € | Folgejahre: | 233.873,64 € |
| | | Folgejahre: | 233.873,64 € | | |

Quelle: Fachinformation Sutimlimab (2)

Hinweis. Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus der Fachinformation berechnet, wie viele Durchstechflaschen pro Einzeldosis benötigt werden (1). Somit wurde der pro Einzeldosis entstehende Verwurf berücksichtigt und ist in den Jahrestherapiekosten enthalten.

CAD: Kälteagglutinin-Krankheit, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, kg: Kilogramm

Diese Berechnung der Jahrestherapiekosten findet sich ebenso als EXCEL-Tabelle im Datenanhang (2).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapieoptionen im Indikationsgebiet CAD sind bislang äußerst limitiert.

Daher ist davon auszugehen, dass allen Patienten der relevanten Zielgruppe, die gemäß den Bezugsgrößen in Abschnitt 3.2.3 und den Berechnungen in Abschnitt 3.2.4 insgesamt 368 bis 1.509 GKV-Patienten umfasst, mit Sutimlimab behandelt werden könnten. Die unbekannte Dunkelziffer der nicht-symptomatischen CAD-Patienten spielt keine wesentliche Rolle, weil für die Behandlungsbedürftigkeit nur die symptomatischen Fälle relevant sind.

Die Fachinformation von Sutimlimab nennt als Kontraindikationen lediglich Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe (1). Überempfindlichkeitsreaktionen wurden selten beobachtet (siehe Modul 4). Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen nicht mit Sutimlimab therapiert werden können. Von einer Einschränkung der Sutimlimab-Zielpopulation aufgrund von Kontraindikationen wird daher nicht ausgegangen.

Grundsätzlich ist jedoch davon auszugehen, dass die Zielpopulation überschätzt wurde, da nicht alle Patienten der GKV-Zielpopulation mit Sutimlimab behandelt werden. Für mildere CAD-Verläufe mit kompensierter chronischer Hämolyse ohne Anämie oder bei leicht dekompensierter Hämolyse mit erträglicher symptomatischer Anämie und wenn unabhängig davon keine *Fatigue* auftritt, wird in der Mehrzahl der Fälle wahrscheinlich eine *watch-and-wait*-Strategie gewählt (3–5). Es ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit Sutimlimab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der oben ausgeführten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Sutimlimab eher geringer ausfallen als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch für Sutimlimab wurden der aktuell gültigen Fachinformation entnommen (1). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde der Preis von Sutimlimab zum Stand des Inverkehrbringens unter Berücksichtigung der geltenden Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Enjaymo®: Stand November 2022; 2022 [Stand: 18.11.2022]. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Modul 3.4.5 - Angaben zu Jahrestherapiekosten; 2022.
3. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; 41(k. A.):100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
4. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood* 2021; 137(10):1295–303. doi: 10.1182/blood.2019003809.
5. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B. Sutimlimab for treatment of cold agglutinin disease: why, how and for whom? *Immunotherapy* 2022; 14(15):1191–204. doi: 10.2217/imt-2022-0085.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alle folgenden Angaben sind der Fachinformation von Enjaymo® entnommen (1).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Patienten sollten gemäß den aktuellen lokalen Empfehlungen für Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen geimpft sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht. Für Patienten mit einem Gewicht von 39 kg bis weniger als 75 kg beträgt die empfohlene Dosis 6500 mg und für Patienten mit einem Gewicht von 75 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 7500 mg. Enjaymo ist in den ersten zwei Wochen wöchentlich intravenös zu verabreichen; danach erfolgt die Verabreichung alle zwei Wochen. Enjaymo sollte zu den empfohlenen Zeitpunkten des Dosierungsschemas oder innerhalb von zwei Tagen um diese Zeitpunkte herum verabreicht werden. Enjaymo ist ausschließlich für die kontinuierliche Anwendung als chronische Therapie vorgesehen, sofern das Absetzen von Enjaymo nicht klinisch indiziert ist.

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich verabreicht werden. Wenn seit der letzten Dosisgabe mehr als 17 Tage vergangen sind, sollte die Therapie mit wöchentlicher Verabreichung in den ersten zwei Wochen, gefolgt von zweiwöchentlicher Gabe wieder aufgenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit CAD, die 65 Jahre und älter sind, ist keine Dosisanpassung.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt bei der Behandlung von CAD keinen relevanten Nutzen von Enjaymo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Enjaymo ist nur zur intravenösen Infusion vorgesehen. Nicht als intravenöse Druckinfusion oder Bolus verabreichen. Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

Nach der Zubereitung ist die Enjaymo-Infusionslösung intravenös gemäß der in Tabelle 1 aufgeführten Infusionsgeschwindigkeit zu verabreichen.

Tabelle 3-14 – Referenztabelle für Infusionen

| Körpergewicht (Bereich) | Dosis (mg) | Anzahl an benötigten Durchstechflaschen | Volumen (ml) | Maximale Infusionsgeschwindigkeit |
|---------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|
| 39 kg oder mehr bis weniger als 75 kg | 6500 | 6 | 130 | 130 ml/Stunde |
| 75 kg oder mehr | 7500 | 7 | 150 | 150 ml/Stunde |

Patienten mit kardiopulmonaler Erkrankung können die Infusion über 120 Minuten erhalten.

Bei Auftreten einer Nebenwirkung während der Verabreichung von Enjaymo kann die Infusion nach ärztlichem Ermessen verlangsamt oder abgebrochen werden. Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist Enjaymo abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. Die Patienten sind nach Abschluss der ersten Infusion mindestens zwei Stunden lang auf Anzeichen oder Symptome einer infusionsbedingten und/oder Überempfindlichkeitsreaktion zu überwachen. Die Patienten sind bei nachfolgenden Infusionen nach Abschluss der Infusion eine Stunde lang auf Anzeichen oder Symptome einer infusionsbedingten Reaktion zu überwachen.

Heiminfusion

Heiminfusionen sind von einer medizinischen Fachkraft durchzuführen.

Die Entscheidung, eine Heiminfusion in Erwägung zu ziehen, sollte sich nach den individuellen klinischen Merkmalen des Patienten richten und die Bedürfnisse des Patienten berücksichtigen. Bei der Umstellung von einer Infusion im klinischen Umfeld auf eine Verabreichung zu Hause ist sicherzustellen, dass eine geeignete Infrastruktur und ausreichende Ressourcen gemäß Anweisung des behandelnden Arztes gegeben sind. Die Infusion von Enjaymo zu Hause kann für Patienten in Betracht gezogen werden, die ihre Infusion im klinischen Umfeld gut vertragen haben und keine infusionsbedingten Reaktionen zeigten. Bei der Beurteilung der Eignung eines Patienten für die Infusion zu Hause sind die zugrunde liegenden Begleiterkrankungen des Patienten und die Fähigkeit, die Anforderungen für die Heiminfusion einzuhalten, zu berücksichtigen. Darüber hinaus sollten die folgenden Kriterien beachtet werden:

- Der Patient darf keine bestehende Begleiterkrankung haben, die nach Einschätzung des Arztes bei der Heiminfusion ein größeres Risiko für den Patienten darstellt als im

klinischen Umfeld. Vor Aufnahme der Heiminfusion ist eine umfassende Untersuchung erforderlich, um sicherzustellen, dass der Patient medizinisch stabil ist.

- Der Patient muss zuvor im klinischen Umfeld (stationär oder ambulant) erfolgreich für mindestens drei Monate Infusionen von Enjaymo erhalten haben, die unter Aufsicht eines Arztes oder von medizinischem Fachpersonal mit Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit durchgeführt wurden.
- Der Patient muss bereit und in der Lage sein, die Maßnahmen und Empfehlungen des behandelnden Arztes bzw. der medizinischen Fachkraft hinsichtlich der Heiminfusion zu befolgen.
- Die medizinische Fachkraft, die die Heiminfusion verabreicht, muss während der Heiminfusion und mindestens 1 Stunde nach der Infusion jederzeit verfügbar sein.

Treten bei dem Patienten während der Heiminfusion Nebenwirkungen auf, ist die Infusion unverzüglich abubrechen, eine geeignete medizinische Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.4) und der behandelnde Arzt zu verständigen. In solchen Fällen muss der behandelnde Arzt entscheiden, ob nachfolgende Infusionen verabreicht und ggf. in einem klinischen Umfeld oder unter Überwachung in einer ambulanten Versorgungseinrichtung gegeben werden sollten.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

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 (siehe „Impfungen“ weiter unten).

In klinischen Studien zur Kälteagglutinin-Krankheit wurden schwerwiegende Infektionen einschließlich Sepsis bei Patienten berichtet, die mit Enjaymo behandelt wurden (siehe

Abschnitt 4.8). 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 unverzüglich in medizinische Behandlung zu begeben.

Patienten mit viraler Hepatitis und HIV waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen. Patienten müssen vor und während der Behandlung ihren Arzt informieren, wenn bei ihnen eine Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder HIV-Infektion diagnostiziert wird. Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einer Hepatitis-B-, Hepatitis-C- oder HIV-Infektion in der Krankengeschichte.

Impfungen

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

Patienten ohne vorherige Impfung gegen begekapselte 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 Risiken der Antibiotikaprophylaxe zur Vorbeugung von Infektionen bei Patienten unter Enjaymo sind nicht bekannt.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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 geeignete Behandlung einzuleiten.

Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

Personen mit angeborener Störung des klassischen Komplementwegs haben ein höheres Risiko, an 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 entsprechend untersucht werden. Bei der Anwendung von Enjaymo bei Patienten mit SLE oder Patienten, die Anzeichen und Symptome von SLE entwickeln, ist Vorsicht geboten.

Überwachung auf Manifestationen der Kälteagglutinin-Krankheit nach Absetzen von Enjaymo

Nach Beendigung der Behandlung nehmen die Wirkungen auf die Hämolyse ab. Daher sind Patienten im Falle eines Behandlungsabbruchs auf Anzeichen und Symptome von Hämolyse zu überwachen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 3,5 mg Natrium pro ml bzw. 77 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,85 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Enjaymo ist wahrscheinlich nicht an Cytochrom P450-vermittelten Arzneimittelwechselwirkungen beteiligt, da es ein rekombinantes humanes Protein ist. Die Wechselwirkung von Sutimlimab mit CYP-Substraten wurde nicht untersucht. Sutimlimab verringert jedoch die Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen in Patienten, wie z. B. IL-6, das dafür bekannt ist, die Expression bestimmter hepatischer CYP450-Enzyme zu unterdrücken (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4). Daher sollte bei Patienten, die mit Substraten von CYP450 3A4, 1A2, 2C9 oder 2C19 behandelt werden, insbesondere solche, die eine enge therapeutische Breite aufweisen (z. B. Warfarin/Phenprocoumon, Carbamazepin, Phenytoin und Theophyllin) mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn die Behandlung mit Sutimlimab gestartet oder beendet wird und die Dosis der CYP-Substrate, falls erforderlich, angepasst werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Sutimlimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Es ist bekannt, dass humane IgG-Antikörper die Plazentaschranke passieren können; demnach kann Sutimlimab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden.

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sutimlimab während der Schwangerschaft vermieden werden. Sutimlimab darf nur bei eindeutiger Indikation während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist bekannt, dass IgG-Antikörper beim Menschen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen und kurz danach auf geringe Konzentrationen absinken. In dieser kurzen Zeitspanne kann ein Risiko für den Säugling daher nicht ausgeschlossen werden. Es ist nicht bekannt, ob Sutimlimab/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die

Behandlung mit Sutimlimab zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkungen von Sutimlimab auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Sutimlimab mit Expositionen bis zum circa 4-fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen wurden keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane von Cynomolgus-Affen beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enjaymo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer und Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

2 Jahre

Aufbewahrung des Arzneimittels nach Anbruch:

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 16 Stunden bei 18 °C bis 25 °C oder 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Falls das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten sollten, außer das Öffnen der Durchstechflaschen und die Zubereitung im Infusionsbeutel hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Im Originalumkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Art und Inhalt des Behältnisses

22 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-1-Glas) mit Stopfen (Butylkautschuk), Versiegelung (Aluminium) und Flip-Off-Schnappdeckel.

Jede Packung enthält 1 oder 6 Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Enjaymo wird als Lösung in einer Einzeldosis-Durchstechflasche bereitgestellt und ist von medizinischem Fachpersonal aseptisch zuzubereiten.

Zubereitung

1. Enjaymo aus dem Kühlschrank entnehmen. Zur Vermeidung von Schaumbildung nicht schütteln.
2. Durchstechflaschen vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterziehen. Die Lösung ist eine opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Flüssigkeit. Nicht verabreichen, wenn die Lösung verfärbt ist oder Fremdstoffe enthält.
3. Berechnetes Volumen aus der entsprechenden Anzahl an Durchstechflaschen gemäß der empfohlenen Dosierung entnehmen und in einen leeren Infusionsbeutel geben. In der Durchstechflasche verbleibende Reste verwerfen.
4. Die zubereitete Lösung sollte unverzüglich verabreicht werden.

Verabreichung

1. Vor der Verabreichung die Infusionslösung Raumtemperatur (18 °C – 25 °C) annehmen lassen. Die Infusion sollte je nach Körpergewicht des Patienten über einen Zeitraum von 1 – 2 Stunden verabreicht werden. Die Infusion darf nur durch einen 0,22-µm-Filter mit Membran aus Polyethersulfon (PES) erfolgen. Es können Infusionswärmer verwendet werden, wobei eine Temperatur von 40 °C nicht überschritten werden darf.
2. Infusionskatheter und -schlauch sollten unmittelbar vor der Infusion mit der Dosierungslösung vorgefüllt und nach Ende der Infusion sofort mit einer ausreichenden Menge (ca. 20 ml) 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung gespült werden.
3. Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Enjaymo Infusionslösung und Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) mit Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) als Weichmacher, Ethylvinylacetat (EVA) und Polyolefin (PO); Verabreichungssets aus PVC mit DEHP als Weichmacher, DEHP-freiem Polypropylen (PP) und Polyethylen (PE); sowie Durchstechflaschenadaptern aus Polycarbonat (PC) und Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) beobachtet.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Risk Management Plan

Im Rahmen der Zulassung wurden die nachfolgenden zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen (Schulungsmaterial) beauftragt:

- Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe
- Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Enjaymo® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (1).

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IIB des EPAR (Stand November 2022) übernommen (2).

IIB. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR für Enjaymo® der EMA (Stand November 2022) entnommen (2):

Tabelle 3-15: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsaspekten

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Meningokokken Infektionen | <p>Routinemäßige Risikokommunikation: siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2: Patienten sollten gemäß den aktuellen lokalen Empfehlungen für Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen geimpft sein</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4: Patienten sollten überwacht werden auf frühe Anzeichen und Symptome von Infektionen und bei Verdacht auf eine Infektion sofort untersucht werden.</p> <p>Andere Routinemaßnahmen</p> | <p>Leitfaden für Angehörige der Heilberufe</p> <p>Klärt Ärzte darüber auf, dass Patienten vor der Einleitung der Behandlung mit Enjaymo geimpft sein sollten (gemäß der aktuellen lokalen Impfeempfehlungen für das Impfen von Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen).</p> <p>Empfiehl die Überwachung auf frühe Anzeichen und Symptome einer Infektion während der Behandlung.</p> <p>Empfiehl eine individuelle Beratung der Patienten.</p> <p>Leitfaden für Patienten</p> <p>Erhöht die Aufmerksamkeit hinsichtlich des erhöhten Infektionsrisikos und der</p> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>zur Risikominimierung, über die Produktinformation hinaus:</p> <p>Rechtlicher Status: Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibung unterliegt</p> | <p>Notwendigkeit von Impfungen. Erhöht die Aufmerksamkeit hinsichtlich früher Anzeichen und Symptome von Infektionen und der Notwendigkeit, bei deren Auftreten sofort medizinische Hilfe aufzusuchen.</p> |
| <p>Schwerwiegende Infektionen</p> | <p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, um dem Risiko zu begegnen:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2: Patienten sollten gemäß den aktuellen lokalen Empfehlungen für Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen geimpft sein</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4: Patienten sollten überwacht werden auf frühe Anzeichen und Symptome von Infektionen und bei Verdacht auf eine Infektion sofort untersucht werden.</p> <p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, über die Produktinformation hinaus:</p> <p>Rechtlicher Status: Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibung unterliegt</p> | <p>Leitfaden für Angehörige der Heilberufe</p> <p>Klärt Ärzte darüber auf, dass Patienten vor der Einleitung der Behandlung mit Enjaymo geimpft sein sollten (gemäß der aktuellen lokalen Impfpfehlungen für das Impfen von Patienten mit persistierenden Komplement-Erkrankungen). Empfiehlt die Überwachung auf frühe Anzeichen und Symptome einer Infektion während der Behandlung. Empfiehlt eine individuelle Beratung der Patienten.</p> <p>Leitfaden für Patienten</p> <p>Erhöht die Aufmerksamkeit hinsichtlich des erhöhten Infektionsrisikos und der Notwendigkeit von Impfungen. Erhöht die Aufmerksamkeit hinsichtlich früher Anzeichen und Symptome von Infektionen und der Notwendigkeit, bei deren</p> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| | | Auftreten sofort medizinische Hilfe aufzusuchen. |
| Entwicklung von Systemischer Lupus erythematodes | <p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung und Empfehlung von spezifischen klinischen Maßnahmen zur um dem Risiko zu begegnen: Fachinformation Abschnitt 4.4: Patienten, die mit Sutimlimab behandelt werden sollten auf Anzeichen und Symptome von SLE überwacht und entsprechend bewertet werden.</p> <p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, über die Produktinformation hinaus: Rechtlicher Status: Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibung unterliegt</p> | Nicht zutreffend. |
| Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion und/oder Analphylaxie | <p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4 Gebrauchsinformation Abschnitt 2, 3 und 4</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung und Empfehlung von spezifischen klinischen Maßnahmen zur um dem Risiko zu begegnen: Fachinformation Abschnitt 4.2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn eine unerwünschte Reaktion während der Verabreichung von Sutimlimab auftritt, kann | |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| | <p>die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder gestoppt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überwachen des Patienten für mindestens zwei Stunden nach Abschluss der ersten Infusion auf Anzeichen oder Symptome einer Infusions- und/oder Überempfindlichkeitsreaktion. • Überwachen des Patienten für eine Stunde nach Abschluss einer nachfolgenden Infusionen auf Anzeichen oder Symptome einer Infusions- und/oder Überempfindlichkeitsreaktion. <p>Fachinformation Abschnitt 4.4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist Sutimlimab abzusetzen und eine geeignete Behandlung einzuleiten. <p>Andere Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, über die Produktinformation hinaus:</p> <p>Rechtlicher Status: Arzneimittel, das der ärztlichen Verschreibung unterliegt</p> | |
| <p>PL: Packungsbeilage; SmPC: Zusammenfassung der Produktmerkmale; SLE: Systemischer Lupus erythematodes.</p> | | |

Behördlich beauftragtes Schulungsmaterial

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.

Der Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe sowie der Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten sind damit verpflichtender Teil der Zulassung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde:

- Fachinformation von Sutimlimab (1),
- Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden "Enjaymo - Sutimlimab" der Europäischen Kommission (1),
- der EPAR (2),

- und der der Risk-Management-Plan (EU-RMP) (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Enjaymo®: Stand November 2022; 2022 [Stand: 18.11.2022]. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency. EPAR- Public assessment report Enjaymo® Sutimlimab; 2022 [Stand: 17.11.2022]. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enjaymo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. EU Risk Management Plan (RPM) for Enjaymo® (Sutimlimab); 2022 [Stand: 17.11.2022]. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/enjaymo-epar-risk-management-plan_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-16 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Erhebung der Gesamtbilirubin- oder LDH-Spiegel | „[...]Nach Beendigung der Behandlung nehmen die Wirkungen auf die Hämolyse ab. Daher sind Patienten im Falle eines Behandlungsabbruchs auf Anzeichen und Symptome von Hämolyse zu überwachen.“ Seite 5, Abschnitt 7 | Ja |
| 2 | Überwachung des Patienten | „[...] Patienten, die Enjaymo erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome von SLE (Systemischer Lupus erythematoses) überwacht und entsprechend untersucht werden.“ Seite 5, Abschnitt 6 | Nein |

LDH: Laktatdehydrogenase

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben der Fachinformationen von Sutimlimab geben den Stand vom 15. November 2022 wieder (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Der Einsatz von Sutimlimab erfordert keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht bereits Bestandteil des EBM wären (1). Folglich sind keine Anpassungen des EBM-Katalogs notwendig.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Zugrunde gelegt wurde der EBM mit Stand Q4/2022 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für

die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Der Einsatz von Sutimlimab erfordert keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht bereits Bestandteil des EBM wären (1). Folglich sind keine Anpassungen des EBM-Katalogs notwendig.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Enjaymo®: Stand November 2022; 2022 [Stand: 18.11.2022]. Verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf.
2. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: Q4/2022, Online-Version; 2022 [Stand: 16.11.2022]. Verfügbar unter:
<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.