

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sutimlimab (Enjaymo®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 19.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des GBA	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	30
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	31
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	32
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	37
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	39
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	41
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	44
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	44
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	49
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	52
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	52
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	52
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	52

4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	53
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	53
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	53
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	56
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	57
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	58
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	60
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	60
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	60
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	61
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	61
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	62
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	62
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	62
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	62
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	62
4.4.2.1	Hintergrund und Fragestellung	63
4.4.2.2	Methodik	64
4.4.2.2.1	Informationsbeschaffung.....	64
4.4.2.2.2	Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	64
4.4.2.2.3	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	64
4.4.2.2.4	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	65
4.4.2.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen....	71
4.4.2.3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	71
4.4.2.3.2	Charakterisierung der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	73
4.4.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.4.2.3.2.2	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	87
4.4.2.3.3	Ergebnisse aus den Zulassungsstudien.....	87
4.4.2.3.3.1	Mortalität	87
4.4.2.3.3.2	Morbidität.....	89
4.4.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	111
4.4.2.3.3.4	Sicherheit.....	115
4.4.2.4	Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	123
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	131
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	131

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	131
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	132
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	132
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	132
4.6	Referenzliste	133
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		140
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		142
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		143
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		144
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		145
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		181

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sutimlimab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CAD	16
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	48
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	51
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	51
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	53
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	54
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	55
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	55

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	57
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	58
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	59
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	61
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	61
Tabelle 4-28: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit Sutimlimab	73
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Merkmale und Krankheitsgeschichte zu Baseline) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA , FAS).....	77
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen (Begleitmedikationen) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA, FAS).....	80
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Merkmale und Krankheitsgeschichte zu Baseline) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL, FAS)	81
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Begleitmedikationen) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL, FAS)	83
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtmortalität	87
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Therapieansprechen.....	89
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Therapieansprechen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)	90
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anzahl der benötigten EKT aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part B], FAS)	91
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Therapieansprechen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS).....	91
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anzahl der benötigten Bluttransfusionen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part B], FAS)	92
Tabelle 4-42: Operationalisierung von FACIT <i>Fatigue</i> Skala.....	93
Tabelle 4-43: Ergebnisse für FACIT- <i>Fatigue</i> Skala aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)	93
Tabelle 4-44: Ergebnisse für FACIT- <i>Fatigue</i> Skala aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS).....	101

Tabelle 4-45: Operationalisierung von EQ-5D VAS.....	109
Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)	110
Tabelle 4-47: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS).....	110
Tabelle 4-48: Operationalisierung von SF-12	111
Tabelle 4-49: Ergebnisse für SF-12 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)	111
Tabelle 4-50: Ergebnisse für PGIC aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)	112
Tabelle 4-51: Ergebnisse für PGIS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)	113
Tabelle 4-52: Ergebnisse für SF-12 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS).....	113
Tabelle 4-53: Ergebnisse für PGIC aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS).....	114
Tabelle 4-54: Ergebnisse für PGIS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS).....	114
Tabelle 4-55: Operationalisierung von UE.....	115
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sicherheit (Gesamtraten der UE) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], SAS).....	115
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit (UE von Interesse) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], SAS).....	116
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit (UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], SAS)	118
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sicherheit (SUE getrennt nach SOC/PT) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], SAS).....	119
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheit (Gesamtraten der UE) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], SAS)	119
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Sicherheit (UE von Interesse) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], SAS)	120
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Sicherheit (UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], SAS).....	121
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Sicherheit (SUE getrennt nach SOC/PT) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], SAS).	122
Tabelle 4-64: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sutimlimab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CAD ...	124
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	131
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CADENZA (NCT03347422)	145

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARDINAL (NCT03347396)	164
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CARDINAL (NCT03347396).....	182
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CADENZA (NCT03347422).....	187

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>.....	49
Abbildung 4-3: Mittelwerte der FACIT- <i>Fatigue</i> Skala (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A], FAS)	95
Abbildung 4-4: Mittelwerte der FACIT- <i>Fatigue</i> Skala (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A und Part B], FAS).	96
Abbildung 4-5: Mittelwerte des Hb (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A], FAS).....	97
Abbildung 4-6: Mittelwerte des Hb (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A und Part B], FAS).....	98
Abbildung 4-7: Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A], FAS ^a).	99
Abbildung 4-8: Mittelwerte der Gesamtbilirubinwerte (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A und Part B], FAS ^a).	100
Abbildung 4-9: Mittelwerte der FACIT- <i>Fatigue</i> Skala (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A], FAS).....	102
Abbildung 4-10: Mittelwerte der FACIT- <i>Fatigue</i> Skala (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A und Part B], FAS).....	103
Abbildung 4-11: Mittelwerte des Hb (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A], FAS).....	104
Abbildung 4-12: Mittelwerte des Hb (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A und Part B], FAS).....	105
Abbildung 4-13: Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A], FAS ^a).	106
Abbildung 4-14: Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A und Part B], FAS ^a).....	107
Abbildung 4-15: Zusammenschau der Zeitverläufe der Mittelwerte des Hb (\pm SE), Gesamtbilirubins (\pm SE) und FACIT- <i>Fatigue</i> -Scores (\pm SE) bis Wochen 51-53 (Studie CARDINAL [Part A und teilweise Part B], FAS ^a).....	108
Abbildung 4-16: Mittelwerte der proinflammatorischen IL-6-Werte (\pm SE) und Mittelwerte der FACIT- <i>Fatigue</i> Skala im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A], FAS)	109
Abbildung 4-17: Flow-Chart Patientenfluss für Studie CADENZA (NCT03347422)	163
Abbildung 4-18: Flow-Chart Patientenfluss für Studie CARDINAL (NCT03347396).....	180

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse events
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCOVA	Analysis of covariance
CA	Cold agglutinin
CAD	Cold agglutinin disease, Kälteagglutinin-Krankheit
CAS	Cold agglutinin syndrome, Kälteagglutinin-Syndrom
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel Test
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DAT	Direct antiglobulin test, direkter Antihuman-Globulin-Test
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EKT	Erythrozytenkonzentrat-Transfusion
EOT	End of treatment
EQ-5D	EuroQol-5D
EQ-5D VAS	EuroQol-5D visual analogue scale
FACIT	Functional assessment of chronic illness therapy
FAS	Full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hb	Hämoglobin
IL	Interleukin
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWRS	Interactive web-based system

Abkürzung	Bedeutung
IV	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	Least squares
MCS	Mental component summary
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities
MCID	Minimal clinically important difference
mFAS	Modified full analysis set
MID	Minimally important difference
MMRM	Mixed model for repeated measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
PCS	Physical component summary
PGIC	Patient's global assessment of change
PGIS	Patient's global assessment of [fatigue] severity
PP	Per-Protocol
PT	Preferred term nach MedDRA
QoL	Quality of live, Lebensqualität
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SF	Short form survey
SFU	Safety follow-up
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System organ class nach MedDRA
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAT	Treatment assessment timepoint
TEAE	Treatment emergent adverse events

Abkürzung	Bedeutung
TESAE	Treatment emergent serious adverse events
TOEPH	Heterogeneous Toeplitz
TREND	Transparent reporting of evaluations with non-randomized design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual analogue scale
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
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.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.4.3)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Sutimlimab (Enjaymo®), indiziert für die Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (*cold agglutinin disease*, CAD), hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Datenquellen

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Sutimlimab im Anwendungsgebiet liegen zwei pivotale Studien vor:

Die Studie CADENZA ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: In Part A der Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1 entweder auf eine Behandlung über 26 Wochen mit Sutimlimab oder Placebo randomisiert. Im Rahmen der offenen Erweiterungsphase (Part B) der Studie konnten alle Patienten aus Part A übertreten, um eine Behandlung mit Sutimlimab zu erhalten. Part B der Studie diente der Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab.

Die Studie CARDINAL ist eine einarmige Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: Eine Beobachtungsphase von 26 Wochen (Part A) sowie eine Erweiterungsphase (Part B) zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab.

Die Nutzenbewertung wird auf Basis patientenrelevanter Endpunkte für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Gegenstand des vorliegenden Modul 4A ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD. Gemäß 5. Kapitel Absatz 1.3 Anlage II.1 Verfahrensordnung (VerfO) ist der Nachweis über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen. Eine systematische bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern und Studiendatenbanken sind demnach nicht erforderlich.

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sutimlimab im Anwendungsgebiet der CAD erfolgte anhand der beiden pivotalen Phase III-Studien CADENZA und CARDINAL.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der VerfO. Die Bewertung erfolgt, unter Verwendung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F, sowohl endpunktübergreifend wie auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt.

Da gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 VerfO in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Absatz 4 VerfO und § 5 Absatz 6 VerfO eine Bewertung der Nachweise für *Orphan Drugs* nicht gefordert ist, wird jedoch auf die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudien verzichtet.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene werden die folgenden Kriterien untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt anhand folgender Kriterien:

- Verblindung des Endpunkterhebers
- Umsetzung des *Intention to treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD nachgewiesen werden.

Bei Sutimlimab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Sutimlimab hat am 15.11.2022 die Zulassung als durch die Europäische Kommission erhalten.

Für *Orphan Drugs* gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.

Gemäß 5. Kapitel Absatz 1.3 Anlage II.1 Verfo ist der Nachweis über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen. Der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sutimlimab im Anwendungsgebiet der CAD sind somit die beiden pivotalen Phase III-Studien CADENZA und CARDINAL zugrunde zu legen.

Die Studie CADENZA ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: In Part A der Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1 entweder auf eine Behandlung über 26 Wochen mit Sutimlimab oder Placebo randomisiert. Im Rahmen der offenen Erweiterungsphase (Part B) der Studie konnten alle Patienten aus Part A übertreten, um eine Behandlung mit Sutimlimab zu erhalten. Part B der Studie diente der Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab.

Die Studie CARDINAL ist eine einarmige Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: Eine Beobachtungsphase von 26 Wochen (Part A) sowie eine Erweiterungsphase (Part B) zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab.

Dabei wird der Zusatznutzen von Sutimlimab in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien - Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit - betrachtet.

Die Studie CADENZA entspricht dem Evidenzgrad Stufe 1b und hat demnach ein niedriges Verzerrungspotenzial, die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist als hoch einzustufen. Grundsätzlich lassen sich somit auf Basis der Studie CADENZA Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten. Da für *Orphan Drugs* keine Anforderung zur Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise besteht, wird jedoch auf eine formale Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene verzichtet.

Die Patientenpopulationen der Studien CADENZA und CARDINAL umfassen männliche und weibliche Patienten. Beide Studien wurden ausschließlich in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesundheitssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Bis zur Zulassung von Sutimlimab gab es für die Patienten mit CAD keine in Deutschland zugelassene Therapieoption. Spezifische Literatur zum deutschen Versorgungskontext für Patienten mit CAD in Deutschland ist nur limitiert vorhanden. Entsprechend sind kaum Erfahrungswerte zu den spezifischen, demografischen und klinischen Charakteristika der Zielpopulation verfügbar. Gemäß der vorhandenen Literatur entspricht die

Studienpopulation der deutschen Zielpopulation. Es wird daher angenommen, dass die Ergebnisse der Studien CARDINAL und CADENZA auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Ergebnisse

Tabelle 4-1: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sutimlimab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CAD

	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen	Effekt	Zusatznutzen
Studie CADENZA, Part A, Woche 26			
<u>Mortalität</u>	Kein Todesfall	Kein Unterschied	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Morbidität</u>			
Therapieansprechen RR [95 %-KI]	4,85 [1,66; 14,19]	Vorteil	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
FACIT-Fatigue Skala LS-Mean des Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert Hedges' g Unterstützende Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwerte des Hämoglobinwertes • Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes 	8,93 [4,00; 13,85], < 0,001 0,912 [0,2487; 1,5751]	Vorteil	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
EQ-5D VAS LS-Mean des Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert	10,75 [-0,09; 21,60]; 0,052	Kein Unterschied	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>			
<u>SF-12, PCS</u> LS-Mean des Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert	3,97 [-0,25; 8,20]; p=0,064		
<u>SF-12, MCS</u> Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert	6,13 [-0,40; 12,67]; p=0,065	Kein Unterschied	Zusatznutzen nicht belegt
<u>PGIC*</u>	Positive Veränderung im Empfinden der gesamten Krankheitslast		
<u>PGIS*</u>	Positive Veränderung im Empfinden der <i>Fatigue</i> -Symptomlast		

	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen	Effekt	Zusatznutzen
<u>Sicherheit, n (%)</u> UE gesamt UE mit Schweregrad $\geq 3b$ SUE UE, die zum Therapieabbruch führten UE von Interesse UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT SUE getrennt nach SOC/PT	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen	Kein Unterschied	Zusatznutzen nicht belegt
Studie CARDINAL, Part A, Woche 26			
<u>Mortalität</u> <u>Morbidität</u> Therapieansprechen Anteil der Patienten mit Therapieansprechen, n/N (%) FACIT-Fatigue Skala Mittelwert zu Baseline LS-Mean des Anstiegs gegenüber Baseline (MMRM) Unterstützende Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwerte des Hämoglobinwertes • Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes • Mittelwerte der proinflammatorischen Interleukin-6-Werte EQ-5D VAS Mittelwert zu Baseline Mittlerer Anstieg gegenüber Baseline	Ein Todesfall. Die Todesursache wurde vom Prüfarzt als nicht mit Sutimlimab in Verbindung stehend eingestuft. 13/24 (54,2) 31,24 10,85 63,13 16,75	Kein Unterschied zu Baseline Verbesserung gegenüber Baseline Verbesserung gegenüber Baseline Kein relevanter Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet. Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet. Es wird kein Zusatznutzen auf abgeleitet. Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> <u>SF-12, PCS</u> Mittelwert zu Baseline Mittlerer Anstieg gegenüber Baseline zu Woche 26 <u>SF-12, MCS</u> Mittelwert zu Baseline	39,12 5,37 48,74 4,37	Kein relevanter Unterschied zu Baseline Kein relevanter Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet. Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen	Effekt	Zusatznutzen
Mittlerer Anstieg gegenüber Baseline zu Woche 26			
<u>PGIC*</u>	Positive Veränderung im Empfinden der gesamten Krankheitslast	Kein relevanter Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<u>PGIS*</u>	Positive Veränderung im Empfinden der <i>Fatigue</i> -Symptomlast	Kein relevanter Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<u>Sicherheit, n (%)</u>* UE gesamt UE mit Schweregrad $\geq 3a$ SUE UE, die zum Therapieabbruch führten UE von Interesse UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT SUE getrennt nach SOC/PT	Es wurden keine relevanten Sicherheitssignale beobachtet.	Kein relevanter Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
* Auf die Aufstellung der Einzeldaten wurde aufgrund der Übersichtlichkeit verzichtet. CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; EQ-5D VAS: EuroQol-5D visual analogue scale; FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; RR: Relatives Risiko			

Studie CADENZA

In Bezug auf den Endpunkt Therapieansprechen zeigte sich in der Studie CADENZA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sutimlimab gegenüber dem Placebo nach 26 Wochen (RR [95 %-KI]: 4,85 [1,66; 14,19]). Bei 81,8 % (Sutimlimab-Arm) bzw. bei 80,0 % (Placebo-Arm) wurde bis Woche 26 keine Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (EKT) benötigt. Auch nach der Erweiterungsphase benötigten 78,9 % (Sutimlimab-Arm) bzw. 75,0 % (Placebo-Arm) keine EKT. Da es sich bei den Patienten in der Studie CADENZA um Patienten handelte, die in einem Zeitraum von sechs Monaten vor Studienbeginn bereits keine Transfusion benötigten, entspricht dies den Erwartungen. Somit kann ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Therapieansprechen abgeleitet werden.

Für Patienten mit CAD steht die Reduktion der lebens einschränkenden *Fatigue* im Vordergrund. Diese stellt ein schwerwiegendes krankheitstypisches Symptom im Bereich Morbidität dar.

Die *functional assessment of chronic illness therapy* (FACIT)-*Fatigue* Skala ist ein etabliertes, zuverlässiges und valides psychometrisches Instrument zur quantitativen Erfassung lebens einschränkender *Fatigue*. Unter Behandlung mit Sutimlimab konnte eine *least squares* (LS)-Mean Veränderung gegenüber Baseline der FACIT-*Fatigue* Skala nach 26 Wochen um 10,83 Skaleneinheiten (95 % KI: 7,45; 14,22) erreicht werden, während im Placebo-Arm nur eine

LS-Mean Veränderung von 1,91 Skalenpunkte (95 % KI: -1,65; 5,46) beobachtet wurde. Der LS-Mean des Behandlungsunterschieds zeigte mit 8,93 Skalenpunkten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$; 95 % KI: 4,0;13,85) zugunsten von Sutimlimab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist klinisch relevant (Hedges'g [95 %-KI]: 0,912 [0,2487; 1,5751]). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt FACIT-*Fatigue*.

Die Ergebnisse der FACIT-*Fatigue* Skala werden durch die Auswertung der Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala, der mittleren Hämoglobin (Hb)-Werte sowie der mittleren Gesamtbilirubinwerte gestützt.

- Die Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala zeigten unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins deutlich steigende Skalenpunkte (Verbesserung). Die Werte stiegen bis Woche 17 kontinuierlich, um sich dann auf einem konstanten Niveau zu stabilisieren, das im gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 26 (Part A) erhalten blieb. Die FACIT-F-Skalenpunkte in der Sutimlimab-Gruppe in Part A am *end of treatment* (EOT) zeigten mit $M = 43,151$ und $SD = 6,964$ keinen signifikanten Unterschied zu denen einer bundesweit repräsentativen Face-to-Face-Haushaltsbefragung ($N = 2426$) der deutschen Allgemeinbevölkerung mit $M = 43,5$ und $SD = 8,3$ (Welch's t-Test $p = 0,83$). Somit kann nicht nur von einer Verbesserung, sondern von einer Normalisierung der *Fatigue* (FACIT-F-Skalenpunkte) unter der Behandlung mit Sutimlimab gesprochen werden. Diese Werte blieben auch in der Erweiterungsphase stabil. Unter der Behandlung mit Placebo blieben die Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala hingegen auf einem ab Baseline konstant niedrigen Niveau mit nur geringfügigen Schwankungen. Nach Übertritt des Placebo-Arms in Part B der Studie und der damit verbundenen Umstellung auf eine Behandlung mit Sutimlimab konnte auch in dieser Patientengruppe direkt nach Behandlungsbeginn eine deutliche Steigerung der Skalenpunkte erzielt werden, die bis EOT stabil blieben.
- Die mittleren Hb-Werte, die als Marker der Anämie zu sehen sind, erzielten unter Sutimlimab ab Woche eins eine deutliche Steigerung (Verbesserung), die bis Woche 26 auf einem konstant hohen Niveau blieben. Diese Werte blieben auch in der Erweiterungsphase stabil. Unter der Behandlung mit Placebo blieben die Mittelwerte des Hb hingegen auf einem ab Baseline konstant niedrigen Niveau. Der mittlere Hb-Wert stieg nach Übertritt des Placebo-Arms in Part B und der damit verbundenen Behandlung mit Sutimlimab direkt nach Behandlungsbeginn deutlich an und blieb bis EOT stabil hoch.
- Die Mittelwerte des Gesamtbilirubins im Zeitverlauf dienen als Marker für das Ausmaß der CAD-typischen pathologischen extravasalen Hämolyse. Diese ist die Hauptursache für die Anämie bei CAD (siehe Modul 3.2.1). Bei den mittleren Gesamtbilirubinwerten zeigte sich unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins ein deutlicher Abfall (Verbesserung), der bis zu Woche 26 auf einem konstant niedrigen Niveau blieb. Dieses Niveau lag deutlich unter dem oberen Grenzwert des Normalbereichs. In der Erweiterungsphase blieben diese Werte ebenfalls stabil. Unter der Behandlung mit

Placebo hingegen blieb der Mittelwert des Gesamtbilirubins auf einem ab Baseline konstant hohen Niveau. Der mittlere Gesamtbilirubinwert in der Gruppe der Patienten, die zunächst mit Placebo behandelt wurden und in Part B der Studie auf eine Behandlung mit Sutimlimab umgestellt wurden, fiel direkt nach Behandlungsbeginn mit Sutimlimab deutlich ab und blieb bis EOT stabil niedrig. Diese Beobachtungen legen einen schnellen Stopp der pathologischen komplementvermittelten extravaskulären Hämolyse unter der Behandlung mit Sutimlimab nahe.

Sutimlimab hemmt den klassischen Komplementweg innerhalb der angeborenen bzw. unspezifischen Immunabwehr und wirkt sich somit positiv auf die pathologische Anämie bei CAD aus, was sich in den steigenden Hb-Werten (Maß für Anämie) und sinkendem Gesamtbilirubin (Maß für extravasale Hämolyse) zeigt. Die Wirkung von Sutimlimab auf die hämolytische Anämie korreliert somit mit einer spürbaren und somit patientenrelevanten Verbesserung bzw. Normalisierung der FACIT-*Fatigue* Scores.

In Bezug auf den Endpunkt EuroQol-5D *visual analogue scale* (EQ-5D VAS) sowie die Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Studie CARDINAL

In der Studie CARDINAL konnte bei 13 von 24 Patienten (54,2 %) ein Therapieansprechen gezeigt werden. 70,8 % der Patienten hatten bis Woche 26 keine EKT erhalten. Auch nach der Erweiterungsphase konnte bei 68,2 % der Patienten eine EKT vermieden werden. In der Studie CARDINAL waren nur Patienten eingeschlossen, die in den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss eine EKT erhalten haben. Die Vermeidung von Transfusionen kann somit als langfristiger Therapieerfolg angesehen werden.

Lebenseinschränkende *Fatigue* bei CAD ist als schwerwiegendes Symptom im Bereich Morbidität zu bewerten. Durch die Behandlung mit Sutimlimab stiegen die mittleren FACIT-F Skalenwerte von 31,24 zu Baseline auf 44,26 zu Woche 26 an. Der LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline zeigte einen Anstieg um 10,85 Punkte. Dies entspricht fast exakt den Werten gegenüber Baseline, die in der Studie CADENZA erhoben wurde (10,83 Skalenpunkte nach 26 Wochen). Es ist somit von ähnlichen Effekten in beiden Studien auszugehen.

Die Ergebnisse der FACIT-*Fatigue* Skala wurden durch die Auswertung der Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala, der mittleren Hb-Werte, der mittleren Gesamtbilirubinwerte sowie den Interleukin (IL)-6 Werten gestützt.

- Die Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala zeigten unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins eine deutliche Steigerung (Verbesserung). Die Werte stiegen kontinuierlich bis Woche fünf, um sich dann auf einem konstanten Niveau zu stabilisieren, das im gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 26 erhalten blieb. Diese Werte blieben auch in der Erweiterungsphase stabil.

- Die mittleren Hb-Werte, die als Marker der Anämie zu sehen sind, erzielten unter Sutimlimab ab Woche eins eine deutliche Steigerung (Verbesserung) und blieben bis Woche 26 auf einem konstant hohen Niveau. Diese Werte blieben auch in der Erweiterungsphase stabil.
- Die Mittelwerte des Gesamtbilirubins im Zeitverlauf dienen als Marker für das Ausmaß der CAD-typischen pathologischen extravasalen Hämolyse. Diese ist die Hauptursache für die Anämie bei CAD (siehe Modul 3.2.1). Die Mittelwerte des Gesamtbilirubins fielen bereits nach einer Behandlung von Sutimlimab über eine Woche deutlich ab (Verbesserung). Dieses niedrige Niveau konnte konstant bis Woche 26 und über die Erweiterungsphase hinweg aufrechterhalten bleiben. Diese Beobachtungen reflektieren bei den CAD-Patienten in CARDINAL Part A und Part B einen schnellen Stopp der pathologischen komplementvermittelten extravasale Hämolyse unter der Behandlung mit Sutimlimab.
- Der Rückgang des entzündlichen Krankheitsgeschehens wurde mittels der Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-6 gezeigt. Die Konzentration von IL-6 (mittlerer IL6-Wert) sank von Baseline stetig ab. Bereits nach einer Woche zeigte sich ein Absinken des Wertes. Ab der dritten Behandlungswoche war IL-6 auf mehr als die Hälfte des Baselinewerts abgesunken. Diesem IL-6-Zeitverlauf folgte konsistent antiproportional die FACIT-*Fatigue*-Skalenpunkte. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die komplementvermittelten Entzündungsprozesse neben der krankheitstypischen Anämie zusätzlich zur *Fatigue*-Symptomatik bei CAD-Patienten beitragen und durch Sutimlimab gehemmt werden.

Sutimlimab hemmt den klassischen Komplementweg innerhalb der angeborenen bzw. unspezifischen Immunabwehr und wirkt sich somit positiv auf die pathologische Anämie bei CAD aus, was sich in den steigenden Hb-Werten (Maß für Anämie), sinkendem Gesamtbilirubin (Maß für extravasale Hämolyse) und sinkenden IL6-Werten (Maß für proinflammatorische Zytokin-Ausschüttung) zeigt. Die Wirkung von Sutimlimab auf die hämolytische Anämie korreliert somit mit einer spürbaren und daher patientenrelevanten Verbesserung des FACIT-*Fatigue* Scores.

In Bezug auf den Endpunkt EQ-5D VAS sowie die Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie CARDINAL in Bezug auf die Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Studie CADENZA gleichgerichtete und in der Größenordnung vergleichbare Effekte aufzeigen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Primäres Ziel bei der Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD ist, die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie zu stoppen. Dies sollte optimalerweise schnell und anhaltend erfolgen. Des Weiteren sollte die EKT aufgrund des Nebenwirkungsprofils vermieden oder zumindest reduziert werden. Ein schwerwiegendes Symptom der CAD ist die *Fatigue*. Diese wird ausgelöst durch die Anämie und die erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Sutimlimab stoppt die hämolytische Anämie (Hb-Wert, Gesamtbilirubin) und reduziert proinflammatorische Zytokine – diese Verbesserungen korrelieren mit einer spürbaren Verbesserung bzw. Normalisierung der FACIT-*Fatigue* Scores.

Der therapeutische Bedarf bei CAD wird durch den zu bewertenden innovativen monoklonalen Antikörper Sutimlimab optimal 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 fälschlicherweise erfolgte Opsonierung der betroffenen Erythrozyten und somit ihre Zerstörung vorwiegend in der Leber verhindert (extravasale Hämolyse). So wird die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie gestoppt und damit dem Körper die Wiederherstellung normaler Hb-Werte ermöglicht. Somit können EKT vermieden bzw. stark reduziert werden. Durch die Hemmung des klassischen Komplementwegs reduziert Sutimlimab überdies die krankhaft erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Sutimlimab stoppt somit die beiden Hauptursachen der oft lebens einschränkenden chronischen *Fatigue*, d. h. sowohl die Anämie als auch die pathologisch erhöhten proinflammatorischen Zytokine.

Die Behandlung mit Sutimlimab bei CAD führt zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und spürbaren Linderung der Erkrankung. Zudem werden relevante schwerwiegende Nebenwirkungen durch off-label Therapien oder EKT vermieden oder reduziert. In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudien von Sutimlimab ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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, 2). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (3). Nach 5. Kapitel Absatz 1.3 Anlage II.1 VerfO bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In Modul 4 sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (4, 5). Dieser Vorgabe folgend, sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt. Ergänzend werden Design und Methodik der Zulassungsstudien anhand der Items 2b bis 14 des *consolidated standard of reporting trials* (CONSORT)-Statements (6) bzw. anhand des *transparent reporting of evaluations with non-randomized designs* (TREND)-Statements (7) in Anhang 4-E beschrieben. Die Aussagekraft der Studien wird, sowohl endpunktübergreifend wie auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt, unter Verwendung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F untersucht. Da gemäß 5. Kapitel

§ 12 Absatz 1 VerfO in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Absatz 4 VerfO und § 5 Absatz 6 VerfO eine Bewertung der Nachweise für *Orphan Drugs* nicht gefordert ist, wird jedoch auf die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudien verzichtet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte

Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des GBA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die

Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

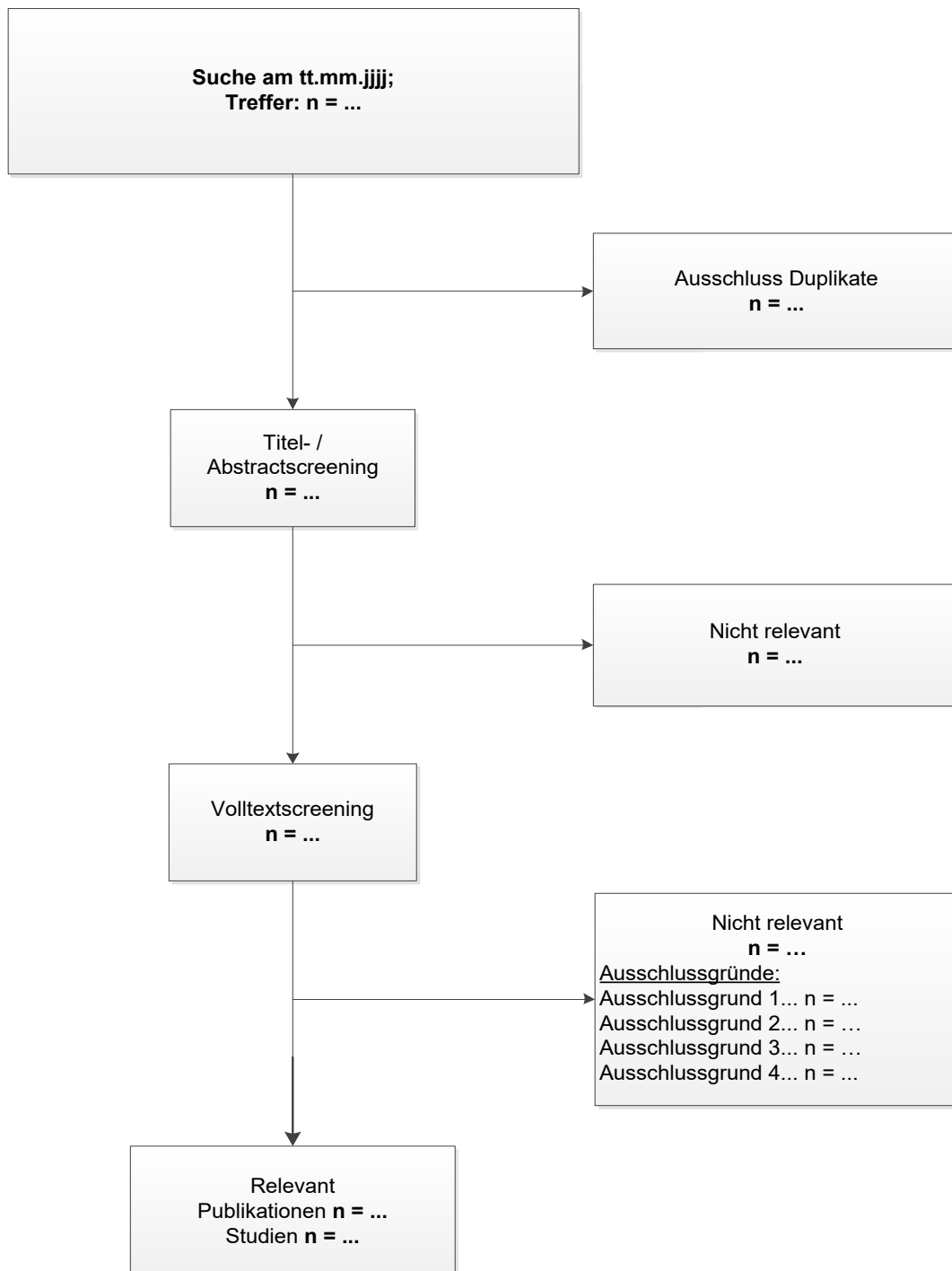


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z. B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z. B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstrument entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -4-15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4, 5), siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5), siehe Abschnitt 4.2.1.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4, 5); siehe Abschnitt 4.2.1.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Hintergrund und Fragestellung

Sutimlimab hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 im Jahr 2022 den Status eines *Orphan Drug* erhalten (2, 8). Die Zulassung durch die Europäische Kommission erfolgte am 15.11.2022 (9). Für *Orphan Drugs* gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (3). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5).

Durch die Zulassung von Sutimlimab ist im Sinne des § 35a SGB V Absatz 1 in Verbindung mit 5. Kapitel § 2 Absatz 1 Nummer 1 VerfO zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA einzureichen (5). In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in der folgenden Indikation eingeschlossen:

Sutimlimab (Enjaymo®) ist indiziert zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD (8).

Das vorliegende Nutzendossier befasst sich mit der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Sutimlimab. Es liegen zwei pivotale Studien des Zulassungsinhaber im Anwendungsgebiet vor:

Bei der Studie CADENZA (NCT03347422) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei CAD (10).

Bei der Studie CARDINAL (NCT03347396) handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei CAD (11).

4.4.2.2 Methodik

4.4.2.2.1 Informationsbeschaffung

Gegenstand des vorliegenden Modul 4A ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Sutimlimab zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD. Gemäß 5. Kapitel Absatz 1.3 Anlage II.1 Verfo ist der Nachweis über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (4, 5). Eine systematische bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern und Studiendatenbanken sind demnach nicht erforderlich.

4.4.2.2.2 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfo (5). Die Bewertung erfolgt, unter Verwendung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F, sowohl endpunktübergreifend wie auch separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Da gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Verfo in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Absatz 4 Verfo und § 5 Absatz 6 Verfo eine Bewertung der Nachweise für *Orphan Drugs* nicht gefordert ist, wird jedoch auf die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudien verzichtet.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene werden die folgenden Kriterien untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt anhand folgender Kriterien:

- Verblindung des Endpunkterhebers
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

4.4.2.2.3 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgt für *randomized controlled trials* (RCT) anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements und für einarmige Studien anhand des TREND-Statements in Anhang 4-E.

4.4.2.2.4 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Patientenrelevante Endpunkte: Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung

Die Nutzenbewertung wird auf Basis patientenrelevanter Endpunkte für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit durchgeführt. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

Mortalität: Gesamtmortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität ist nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (12).

Es wird die Anzahl der beobachteten Todesfälle dargestellt.

Morbidität

Therapieansprechen

Für die beiden zulassungsbegründenden Studien wurde der Endpunkt Therapieansprechen als primärer Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der für die beiden Studien nur in Bezug auf die Veränderung des Hb-Werts unterschiedlich definiert wurde:

Studie CADENZA

Als Responder wurden Patienten gewertet,

- die von Woche fünf bis Woche 26 (EOT) keine EKT erhalten hatten
und
- bei denen zum *treatment assessment timepoint* (TAT, Woche 23, 25 und 26) der mittlere Hb-Wert um $\geq 1,5$ g/dL gegenüber Baseline angestiegen war
und
- die keine Behandlungen gegen CAD von Woche fünf bis Woche 26 (EOT) erhalten hatten, jenseits dessen, was per Studienprotokoll erlaubt war.

Studie CARDINAL

Als Responder wurden Patienten gewertet,

- die von Woche fünf bis Woche 26 (EOT) keine EKT erhalten hatten
und
- bei denen zum TAT (Woche 23, 25 und 26) der mittlere Hb-Wert ≥ 12 g/dL war oder zum TAT ein Anstieg gegenüber Baseline um ≥ 2 g/dL beobachtet wurde
und

- die keine Behandlungen gegen CAD von Woche fünf bis Woche 26 (EOT) erhalten hatten, jenseits dessen, was per Studienprotokoll erlaubt war.

Bei der CAD kommt es im Krankheitsverlauf immer wieder zu hämolytischen Krisen. Dabei kommt es zu einem starken Absinken der Hb-Werte, wodurch sich die krankheitstypische Anämie zu einem lebensbedrohlichen Zustand entwickeln oder sogar zum Tod führen kann. Um dem entgegenzuwirken, sind Notfallbehandlungen mit EKT erforderlich.

Zeitgleich zu den sich verschlechternden Laborwerten erleben viele Patienten die progredienten Symptome der Anämie. Diese Notfallepisoden der CAD stellen oft eine traumatische Erfahrung für Betroffene dar. Diese wiederkehrenden Erlebnisse bergen das Risiko erheblicher Traumata mit Folgen von z. B. posttraumatischen Belastungsstörungen, die mit erhöhter Depressivität bis hin zur Suizidalität einhergehen (13).

Darüber hinaus birgt die Notwendigkeit, immer wieder notfallmäßig auf Bluttransfusionen zurückgreifen zu müssen, ebenso langfristige patientenrelevante pathophysiologische Gefahren. Der G-BA hat dies in einer früheren Nutzenbewertungen bereits als patientenrelevant erachtet (14): „[...] Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen kann darüber hinaus patientenrelevant sein, da dadurch einer möglichen Eisenüberladung durch EKT vorgebeugt werden kann. [...]“.

Es wird der Anteil der Patienten mit Therapieansprechen dargestellt. Ergänzend werden auch die Einzelkomponenten des Endpunkts ausgewertet.

Die Anzahl der benötigten Bluttransfusionen wird unterstützend berichtet.

Es ist pathophysiologisch plausibel, dass die psychologisch-subjektiven und pathophysiologischen Risiken regelmäßig wiederholter Bluttransfusionen mit der Gesamtzahl der Verabreichungen über die Zeit zunehmen. Deswegen ist der Bluttransfusionsbedarf besonders in langfristiger Perspektive patientenrelevant.

Functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)-Fatigue Skala

Lebenseinschränkende *Fatigue* stellt ein CAD-typisches und unmittelbar patientenrelevantes Krankheitserleben dar.

Die FACIT-*Fatigue* Skala ist ein etabliertes, zuverlässiges und valides psychometrisches Instrument zur quantitativen Erfassung lebenseinschränkender *Fatigue* (15). Das Instrument hat in vielen Studien gezeigt, dass die psychometrischen Qualitätsmerkmale erfüllt werden, u. a. bei anderen chronischen Autoimmunerkrankungen wie z. B. Rheumatoider Arthritis oder systemischem Lupus erythematoses (15–17).

Bezüglich Schwellenwerten klinisch relevanter Veränderungen definiert das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 15 % der Gesamtspannweite psychometrischer Skalen als denjenigen Schwellenwert, der eher kleine, aber hinreichend sicher spürbare und damit patientenrelevante Veränderungen identifiziert (18). Der Gesamtscore der FACIT-*Fatigue* Skala besitzt einen Umfang von 0 bis 52 Punkten, d. h. 15 %

entsprechen hier 7,8 Skalenpunkten. Im Kontext anderer Erkrankungen existieren Untersuchungen, die spezifisch für die FACIT-*Fatigue* Skala Schwellwerte klinisch bedeutsamer Veränderungen empirisch ermittelt haben. Dabei wurde eine klinisch bedeutsame Veränderung ab mindestens drei bis 10 Skalenpunkten identifiziert (16, 17, 19–23). Spezifisch für CAD wurde anhand der Daten aus den Studien CADENZA und CARDINAL eine klinisch bedeutsame Veränderung ab fünf Skalenpunkten ermittelt (24).

Es wird die mittlere Veränderung der FACIT-F Skala gegenüber Baseline dargestellt.

Folgende Auswertungen werden unterstützend berichtet:

- Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala im Zeitverlauf
- Mittelwerte des Hb im Zeitverlauf als Marker für Anämie
- Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes im Zeitverlauf als Marker für das Ausmaß der CAD-typischen pathologischen extravasalen Hämolyse
- Mittelwerte der proinflammatorischen Interleukin (IL)-6-Werte im Zeitverlauf als Marker für die CAD-typische pathologisch erhöhte Zytokin-Ausschüttung

Vermittelt über sinkende Gewebe-Sauerstoffpartialdrücke und damit sinkender Energieproduktion (Zellatmung) in den Organen, z. B. im Gehirn, besteht ein direkter pathophysiologischer Zusammenhang zwischen sinkenden Hb-Werten und zunehmender *Fatigue* (25).

Bilirubin ist als Abbaustoff des Hb ein Marker der CAD-typischen, komplementvermittelten Hämolyse. Die extravasale Hämolyse in der Leber ist die Hauptursache für die Anämie bei CAD (siehe CAD-Pathomechanismen in Modul 3.2.1). Die Behandlung der hämolytischen Anämie bei CAD ist in der Fachinformation von Sutimlimab als Anwendungsgebiet definiert (8).

IL-6 ist ein Interleukin, das als proinflammatorisches Zytokin wirkt. Bei CAD führt die chronisch-pathologische Komplementsystemaktivierung zu vermehrter Zytokinproduktion (Tumornekrosefaktor- α , IL-6, IL-8, IL17) ausgelöst über die Komplement-Anaphylatoxine C3a and C5a (26, 27). Bei Patienten mit chronischem *Fatigue*-Syndrom ist die Komplementaktivierung mit einem höheren Grad an *Fatigue* verbunden (28), und die Aktivität entzündlicher Zytokine korreliert mit der Schwere der *Fatigue*-Symptome (29). IL-6 ist mit psychiatrischer *major depression disorder* assoziiert, bei der *Fatigue* eine wichtige Rolle spielt (30).

EQ-5D VAS

Der Fragenbogen EQ-5D ist ein international anerkannter, indikationsunabhängiger Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen: einem deskriptiven Teil und einem Teil mit einer VAS. Der deskriptive Teil umfasst die fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Alltagsaktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression. Je nach Schwere wird jede Dimension mit einem dargebotenen

Antwortformat von fünf Abstufungen erfasst (keine, leichte, moderate, schwere und extreme Probleme), wobei jeweils eine Zahl vergeben wird. Die Zahlen für die fünf Dimensionen werden als fünfstellige Ziffer zusammengefasst, die den Gesundheitszustand des Patienten beschreibt. Bei der EQ-5D VAS wird der Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala (0 bis 100) aufgezeichnet, bei dem die Endpunkte mit „Die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ und „Die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ bezeichnet werden. Die EQ-5D VAS dient als quantitatives Maß für die Selbsteinschätzung der Gesundheit eines Patienten. Indikationsübergreifend gilt eine Veränderung der EQ-5D VAS von 6 bis 8 % als klinisch relevant. Hieraus lässt sich eine *minimal clinically important difference* (MCID) von sieben bis zehn bzw. acht bis elf Punkten ableiten (31). Der EQ-5D wurde bereits in verschiedenen Indikationen validiert (32).

Es wird die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SF-12

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des patientenberichteten Endpunkts 12-Item *short form survey* (SF-12) untersucht. Der Fragebogen SF-12 ist ein häufig angewendetes, etabliertes und valides psychometrisches Instrument zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der SF-12 ist ein, aus dem SF-36 durch Regressionsanalyseverfahren abgeleiteter, generischer Fragebogen zur Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Er umfasst 12 Fragen, die in den beiden Domänen *physical component summary* (PCS) und *mental component summary* (MCS) zusammengefasst werden:

- PCS
 - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Frage)
 - Physische Funktionsfähigkeit (2 Fragen)
 - Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Fragen)
 - Körperliche Schmerzen (1 Frage)
 - Vitalität (1 Frage)

- MCS
 - Mentale Gesundheit (2 Fragen)
 - Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Fragen)
 - Soziale Funktionsfähigkeit (1 Frage)

Die Domänen PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 dem schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem besten Gesundheitszustand entspricht. In empirischen Untersuchungen erfüllte der SF-12 alle gängigen psychometrischen Gütekriterien (33), inkl. Kriteriumsvalidität (34).

Es wird die mittlere Veränderung gegenüber Baseline je Domäne des SF-12 dargestellt.

Folgende Auswertungen werden unterstützend berichtet:

- Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des *patient's global assessment of change* (PGIC)
- Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des *patient's global assessment of [fatigue] severity* (PGIS)

Mit dem PGIC wird die Veränderungen im Empfinden der gesamten Krankheitslast auf einer siebenstufigen Skala erhoben, vom Extrempol „sehr viel verbessert“, über „keine Veränderung“ in der Mitte, bis hin zum anderen Extrempol „sehr viel verschlechtert“. Auswertungen des PGIC wurden vom G-BA in zwei Bewertungen zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (35, 36).

Der PGIS ist ein globaler Index, der zur Bewertung des Schweregrads eines nahezu beliebigen bestimmten Symptoms verwendet werden kann. Es handelt sich um eine einfache, direkte, leicht zu verwendende Skala, die für Kliniker intuitiv verständlich ist. Mit dem PGIS wurde die Schwere der *Fatigue* der CAD-Patienten anhand einer fünfstufigen Skala von 1 (keine Symptome) bis 5 (sehr schwere Symptome) erfasst.

Sicherheit: unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (UE) als Maß für die Sicherheit und Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) werden generell als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da sie sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand eines Patienten auswirken (5, 12, 18).

Zur Bewertung der Sicherheit im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden UE berücksichtigt:

- Gesamtraten der UE
 - UE gesamt
 - UE mit Schweregrad ≥ 3
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von Interesse im Zusammenhang mit der Indikation und dem Wirkmechanismus von Sutimlimab
 - UE innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion

UE nach der Infusion von Präparatzubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und typischen Hilfsstoffen wie Polysorbat sind beschrieben worden und sollten deshalb besonders beachtet werden (37).

- Infektionen

Das Komplementsystem dient als ein Teil des angeborenen Immunsystems u. a. der Abwehr von Mikroorganismen (z. B. Bakterien, Pilze, Parasiten). Es kann u. a. durch Antikörper, die vom adaptiven Immunsystem gebildet werden, angeregt und zum Einsatz gebracht werden. Dies können auch pathologische Antikörper sein, wie bei der CAD. Diese Anregung des Komplementsystems über Antikörper geschieht bevorzugt über den klassischen Weg. Neben dem klassischen Komplementweg existieren im Komplementsystem zwei weitere Wege, der über Mannose-bindendes Lektin aktivierte Lektinweg und der spontane und Antikörper-unabhängige alternative Weg. Sutimlimab blockiert den klassischen Weg gleich zu seinem Beginn und lässt die beiden anderen Komplementwege dabei unbeeinflusst. Laut Fachinformation (8) haben die Patienten daher eine erhöhte Anfälligkeit für schwerwiegende Infektionen, insbesondere Infektionen, die von verkapselten Bakterien wie z. B. *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* verursacht werden.

- Systemischer Lupus erythematoses (SLE) und andere Autoimmunkrankheiten

Zur Erfassung von SLE und anderen Autoimmunkrankheiten wurden in den Studien folgende Laborparameter überprüft:

- Antinukleäre Antikörper (ANA)
- Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (DNA)
- Antikörper gegen Sjögren-Syndrom Typ B Antigen bzw. Lupus La Protein
- Antikörper gegen Sjögren-Syndrom Typ A Antigen
- Antikörper gegen nukleäre Ribonukleoproteine
- Smith-Antikörper
- Scl-70-Antikörper
- Antikörper gegen Chromatin
- Jo-1-Antikörper
- Antikörper gegen Zentromer-B-Protein
- Zirkulierende Immunkomplexe

Diese Laborparameter sind als Baustein in der Diagnose eines SLE anzusehen. Für die Befundung müssen sie im Zusammenhang mit klinischen Symptomen betrachtet werden. Positive ANA werden z. B. auch bei gesunden Patienten beobachtet und haben daher bei Abwesenheit klinischer Symptome nur einen geringen Diagnosewert bei Patientengruppen mit niedrigem Risiko für Autoimmunerkrankungen (38).

- Thromboembolische Ereignisse
Von CAD-Patienten ist u. a. aus einer dänischen Studie, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, bekannt, dass CAD mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert ist im Vergleich zur altersgemäß vergleichbaren gesunden Bevölkerungskohorte (39).
- Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen
Im Gegensatz zu klassischen, zumeist niedermolekularen Arzneimitteln handelt es sich bei der Wirkstoffgruppe der therapeutischen monoklonalen Antikörper im weiteren Sinne um Fremdeiweiße, auch wenn diese z. B. durch Humanisierung möglichst als körpereigen erkannt werden sollen. Allerdings enthalten auch vollständig humane monoklonale Antikörper eine zumeist fremde Aminosäuresequenz an ihrer Antigenbindungsstelle. Sutimlimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Generell ist somit bei allen Behandlungen mit monoklonalen Antikörpern von einem gewissem Ausmaß von Arzneimittelsicherheitssignalen bzgl. Überempfindlichkeits- und anaphylaktischen Reaktionen auszugehen (37).
- Häufige UE getrennt nach *system organ class/preferred term* (SOC/PT)

Es wird der Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis dargestellt.

Statistische Methoden

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wird Hedges'g auf Basis des LS-Mean-Schätzer des Behandlungsunterschieds nach der Cochrane-Formel berechnet (40).

Für *post hoc* durchgeführte Kontrastierungen von Unabhängigkeitsnullhypothesen für 2x2-Kontingenztafeln wird der Boschloo-Test herangezogen (41–43).

4.4.2.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

4.4.2.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Gemäß 5. Kapitel Absatz 1.3 Anlage II.1 VerfO ist der Nachweis über die der Zulassung begründenden Studien zu erbringen (4, 5). Der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sutimlimab im Anwendungsgebiet der CAD sind somit die beiden pivotalen Phase III-Studien CADENZA und CARDINAL zugrunde zu legen (44–47).

Tabelle 4-28: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CADENZA	ja	ja	abgeschlossen	Part A (RCT): 6 Monate Part B (einarmige, offene Erweiterungsphase): 12 Monate nachdem der letzte Patient Part A beendet hat	Sutimlimab: 6,5 g bzw. 7,5 g (für Körpergewicht < 75 kg bzw. ≥ 75 kg) in den ersten 2 Wochen wöchentlich, dann alle 2 Wochen Placebo (nur Part A): Infusionslösung mit allen Hilfsstoffen, aber ohne den monoklonalen Antikörper Sutimlimab
CARDINAL	ja	ja	abgeschlossen	Part A (einarmig): 6 Monate Part B (Erweiterungsphase): 24 Monate nachdem der letzte Patient Part A beendet hat	Sutimlimab: 6,5 g bzw. 7,5 g (für Körpergewicht < 75 kg bzw. ≥ 75 kg) in den ersten 2 Wochen wöchentlich, dann alle 2 Wochen
g: Gramm; kg: Kilogramm; RCT: Randomized controlled trial					

Die Informationen in der Tabelle 4-28 haben den Stand vom 18.10.2022.

Resultierender Studienpool

Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit Sutimlimab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
CADENZA (Part A)	ja	ja	nein	ja (46)	ja (10, 48)	ja (49)
einarmig						
CADENZA (Part B)	ja	ja	nein	ja (47)	ja (10, 48)	nein
CARDINAL (Part A)	ja	ja	nein	ja (44)	ja (11, 50)	ja (51)
CARDINAL (Part B)	ja	ja	nein	ja (45)	ja (11, 50)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.4.2.3.2 Charakterisierung der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**4.4.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CADENZA	<u>Part A</u> RCT, doppelblind, parallel, Phase-III <u>Part B</u> Erweiterungs- phase; einarmig	Erwachsene Patienten mit CAD, die in den letzten 6 Monaten <u>keine</u> EKT erhalten haben	<u>Part A</u> Sutimlimab (N = 22) Placebo (N = 20) <u>Part B</u> Sutimlimab (N = 39 ^a)	<u>Part A</u> Screening: 42 Tage Behandlung: 6 Monate <u>Part B</u> Behandlung: 12 Monate nachdem der letzte Patient Part A beendet hat Follow-up: 9 Wochen nach der letzten Dosis von Sutimlimab	Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Nieder- lande, Norwegen, Österreich, Spanien, UK, USA <u>Part A</u> 3/2018 – 9/2020 <u>Part B</u> 9/2020 – 12/2021	Primärer Endpunkt Therapieansprechen ^c Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Gesamtüberleben, FACIT- <i>Fatigue</i> Skala, EQ-5D VAS, SF-12, UE
CARDINAL	<u>Part A</u> einarmig, Phase-III <u>Part B</u> Erweiterungs- phase; einarmig	Erwachsene Patienten mit CAD, die in den letzten 6 Monaten mindestens eine EKT erhalten haben	<u>Part A</u> Sutimlimab (N = 24) <u>Part B</u> Sutimlimab (N = 22 ^b)	<u>Part A</u> Behandlung: 6 Monate <u>Part B</u> Behandlung: 24 Monate nachdem der letzte Patient Part A beendet hat Follow-up: 9 Wochen nach der letzten Dosis von Sutimlimab	Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Norwegen, UK, USA <u>Part A</u> 3/2018 – 7/2019 <u>Part B</u> 7/2019 – 10/2021	Primärer Endpunkt Therapieansprechen ^c Patientenrelevante sekundäre Endpunkte Gesamtüberleben, FACIT- <i>Fatigue</i> Skala, EQ-5D VAS, SF-12, UE
<p>a: Aus Part A der Studie CADENZA traten 19 Patienten des Sutimlimab-Arms und 20 Patienten des Placebo-Arms in die offene Erweiterungsphase (Part B) der Studie über.</p> <p>b: Aus Part A der Studie CARDINAL traten 22 Patienten in die Erweiterungsphase (Part B) der Studie über.</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>c: Die Operationalisierung des Endpunktes Therapieansprechen wird in Abschnitt 4.4.2.2.4 erläutert. CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; EQ 5D VAS: EuroQol-5D visual analogue scale; FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy; RCT: Randomized controlled trial; SF: Short form survey; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>						

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sutimlimab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CADENZA	6,5 g / 7,5 g ^a Sutimlimab i.v., wöchentlich für 2 Wochen, anschließend zweiwöchentlich	Placebo i.v., wöchentlich für 2 Wochen, anschließend zweiwöchentlich	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <p>Der Patient hatte mind. in den letzten 6 Monaten vor Einschluss in die Studie keine EKT als Notfallbehandlung erhalten. In den letzten 12 Monaten vor Einschluss in die Studie hatte der Patient max. 1 EKT erhalten. Eine eventuelle <i>off-label</i> Behandlung mit Rituximab-Monotherapie musste mehr als 3 Monate vor Aufnahme in die Studie zurückliegen. Eine Behandlung mit Rituximab ± Bendamustin / Fludarabin, Iburutinib oder anderen zytotoxische Wirkstoffen musste mehr als 6 Monate zurückliegen. Eine <i>off-label</i> Behandlung mit Kortikosteroiden durfte in den 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie eine stabile Tagesdosis von > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalenten nicht überschreiten.</p> <p><u>Begleitbehandlung</u></p> <p>Rituximab ± zytotoxische Wirkstoffe waren während der Studie verboten. Eine Begleitbehandlung mit Erythropoietin und / oder einer täglichen Dosis von Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg / Tag Prednison) war akzeptabel, sofern der Patient in den letzten 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie auf eine stabile Dosis eingestellt worden war. Die Begleitbehandlung mit Vitamin B12, Folat und Eisen war akzeptabel, sofern der Patient in den letzten 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie auf eine stabile Dosis eingestellt worden war. Die Patienten durften bis zum Abschluss der Nachuntersuchungen keine verschreibungspflichtigen oder rezeptfreien Medikamente bzw. Produkte einnehmen, es sei denn, sie wurden vom Prüfarzt oder einem anderen Arzt zur Behandlung UE verschrieben.</p> <p><u>Notfallbehandlung</u></p> <p>Die Patienten sollten eine EKT als Notfallbehandlung erhalten, falls über Symptome einer Anämie geklagt wurde und gleichzeitig der Hb-Wert < 9 g/dL lag oder wenn bei asymptomatischen Patienten der Hb-Wert auf < 7 g/dL abgesunken war.</p>
CARDINAL	6,5 g / 7,5 g ^a Sutimlimab i.v., wöchentlich für 2 Wochen, anschließend zweiwöchentlich	-	<p><u>Vorbehandlung</u></p> <p>Der Patient hatte in den letzten 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie mindestens eine dokumentierte EKT als Notfallbehandlung erhalten. Eine eventuelle <i>off-label</i> Behandlung mit Rituximab-Monotherapie musste mehr als 3 Monate vor Aufnahme in die Studie zurückliegen. Die Behandlung mit Rituximab ± Bendamustin / Fludarabin, Iburutinib oder anderen zytotoxische Wirkstoffen musste mehr als 6 Monate zurückliegen. Eine <i>off-label</i> Behandlung mit Kortikosteroiden durfte in den 3 Monaten vor</p>

Studie	Sutimlimab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			<p>Aufnahme in die Studie eine stabile Tagesdosis von > 10 mg/Tag Prednison-Äquivalenten nicht überschreiten.</p> <p><u>Begleitbehandlung</u></p> <p>Rituximab ± zytotoxische Wirkstoffe waren während der Studie verboten. Eine Begleitbehandlung mit Erythropoietin und/oder einer täglichen Dosis von Kortikosteroiden (äquivalent zu ≤ 10 mg / Tag Prednison) war akzeptabel, sofern der Patient in den letzten 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie auf eine stabile Dosis eingestellt worden war. Die Begleitbehandlung mit Vitamin B12, Folat und Eisen war akzeptabel, sofern der Patient in den letzten 4 Wochen vor Aufnahme in die Studie auf eine stabile Dosis eingestellt worden war. Die Patienten durften bis zum Abschluss der Nachuntersuchungen keine verschreibungspflichtigen oder rezeptfreien Medikamente bzw. Produkte einnehmen, es sei denn, sie wurden vom Prüfarzt oder einem anderen Arzt zur Behandlung UE verschrieben.</p> <p><u>Notfallbehandlung</u></p> <p>Die Patienten sollten eine EKT als Notfallbehandlung erhalten, falls über Symptome der Anämie geklagt wurde und gleichzeitig der Hb-Wert < 9 g/dL lag oder wenn bei asymptomatischen Patienten der Hb-Wert auf < 7 g/dL abgesunken war.</p>
<p>a: Die Dosis richtet sich nach dem Körpergewicht: Patienten mit einem Körpergewicht von < 75 kg erhalten eine Dosis von 6,5 g, Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 75 kg erhalten eine Dosis von 7,5 g. CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; EKT: Erythrozytenkonzentrat-Transfusion; g: Gramm, Hb: Hämoglobin; mg: Milligramm; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>			

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Merkmale und Krankheitsgeschichte zu Baseline) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA , FAS)

CADENZA	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)
Demographische Merkmale zu Baseline		
Alter (Jahre)		
Durchschnitt (SD)	65,3 (10,9)	68,2 (10,1)
Median	64,0	69,0
Min; Max	46; 88	51; 83
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	12 (54,5)	6 (30,0)
≥ 65 Jahre	10 (45,5)	14 (70,0)

CADENZA	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	17 (77,3)	16 (80,0)
männlich	5 (22,7)	6 (20,0)
Ethnie, n (%)		
Asiaten	5 (22,7)	2 (10,0)
Kaukasier (Weiße)	0	4 (20,0)
Schwarz- oder Afroamerikaner	0	0
Indigene Nordamerikas und Alaskas	0	0
Hawaiianische Indigene oder andere Pazifische Insulaner	0	0
Andere	0	0
Nicht erhoben	17 (77,3)	14 (70,0)
Ethnische Gruppe, n (%)		
Hispanoamerikaner oder Amerikaner lateinamerikanischer Herkunft	0	1 (5,0)
Nicht Hispanoamerikaner oder Amerikaner lateinamerikanischer Herkunft	5 (22,7)	5 (25,0)
Nicht erhoben	17 (77,3)	14 (70,0)
Geographische Region, n (%)		
Europa	15 (68,2)	13 (65,0)
Nordamerika	3 (13,6)	3 (15,0)
Asien	3 (13,6)	2 (10,0)
Andere	1 (4,5)	2 (10,0)
Körpergröße (cm)		
Durchschnitt (SD)	163,6 (11,9)	164,4 (7,5)
Median	163,3	163,5
Min; Max	138; 196	153; 178
Körpergewicht (kg)		
Durchschnitt (SD)	66,8 (13,4)	64,9 (10,7)
Median	67,2	63,3
Min; Max	39; 100	48; 95
Körpergewicht, kategorisiert, n (%)		
< 75 kg	17 (77,3)	17 (85,9)
≥ 75 kg	5 (22,7)	3 (15,0)
Body Mass Index (kg/m²)		
Durchschnitt (SD)	24,8 (3,1)	24,0 (3,5)
Median	25,2	23,2

CADENZA	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)
Min; Max	19; 30	18; 32
Krankengeschichte zu Baseline		
Anzahl benötigter EKT in den letzten 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie, n (%)		
0	19 (86,4)	20 (100)
1	3 (13,6)	0
CAD-bedingte Symptome der Anämie vor erster Dosis, n (%)		
<i>Fatigue</i>	17 (77,3)	15 (75,0)
Schwächegefühl	14 (63,6)	10 (50,0)
Kurzatmigkeit	11 (50,0)	12 (60,0)
Palpitationen (Herzklopfen)	6 (27,3)	4 (20,0)
Benommenheit / Präsynkope	3 (13,6)	2 (10,0)
Brustkorbschmerzen	3 (13,6)	1 (5,0)
Weitere Symptome der CAD vor erster Dosis, n (%)		
Akrozyanose	9 (40,9)	4 (20,0)
Raynaud-Syndrom	5 (22,7)	3 (15,0)
Hämoglobinurie	8 (36,4)	2 (10,0)
Beeinträchtigende Perfusionsstörungen	3 (13,6)	0
Schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose)	1 (4,5)	0
Häufigste (bei ≥ 30,0 % der Patienten) Vor- oder Begleiterkrankungen nach SOC, n (%)		
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (54,5)	14 (70,0)
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	13 (59,1)	10 (50,0)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	9 (40,9)	6 (30,0)
SOC Gefäßkrankheiten	9 (40,9)	6 (30,0)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (31,8)	8 (40,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (13,6)	11 (55,0)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (22,7)	8 (40,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (27,3)	7 (35,0)
SOC Psychiatrische Erkrankungen	7 (31,8)	6 (30,0)
SOC Blut- und Lymphgefäßerkrankungen	7 (31,8)	4 (20,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (31,8)	4 (20,0)
CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; cm: Zentimeter; EKT: Erythrozytenkonzentrat-Transfusion; kg: Kilogramm; m2: Quadratmeter; SOC: System organ class		

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen (Begleitmedikationen) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA, FAS)

CADENZA	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)
Patienten mit mindestens einer Dosis einer per Studienprotokoll erlaubte Begleitmedikationen während der Studie, n (%)		
Medikamente gegen Anämie (Folsäure, Vitamin B12, Eisensupplemente, Erythropoietin, etc.)	18 (81,8)	16 (80,0)
Impfstoffe	15 (68,2)	6 (30,0)
Schmerzmittel	8 (36,4)	7 (35,0)
Medikamente gegen Magensäure bedingte Krankheiten	8 (36,4)	7 (35,0)
Systemische Antibiotika	6 (27,3)	8 (40,0)
Antithrombotische Wirkstoffe	5 (22,7)	6 (30,0)
Systemische Antihistaminika	6 (27,3)	4 (20,0)
Mineralstoff-Nahrungsergänzungsmittel	0	10 (50,0)
Entzündungshemmer und Antirheumatika	6 (27,3)	3 (15,0)
Vitamine	6 (27,3)	3 (15,0)
Wirkstoffe mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	5 (22,7)	4 (20,0)
Betablocker	2 (9,1)	5 (25,0)
Lipidmodifikatoren	2 (9,1)	5 (25,0)
Schilddrüsen-Medikamente	3 (13,6)	4 (20,0)
Systemische Kortikosteroide	5 (22,7)	1 (5,0)
Neuroleptika	6 (27,3)	0
Kalziumkanal-Blocker	3 (13,6)	2 (10,0)
Dermatologische Kortikosteroid-Präparate	2 (9,1)	3 (15,0)
Nasale Kortikosteroid-Präparate	1 (4,5)	4 (20,0)
Psychoanaleptika	4 (18,2)	1 (5,0)
Husten- und Erkältungsmittel	1 (4,5)	3 (15,0)
Magen-Darm-Mittel	3 (13,6)	1 (5,0)
Mittel gegen Knochenkrankheiten	2 (9,1)	2 (10,0)
Topische Präparate gegen Muskel- und Gelenkschmerzen	3 (13,6)	1 (5,0)
Diuretika	1 (4,5)	2 (10,0)
Ophthalmika	1 (4,5)	2 (10,0)
Präparate mit weiblichen Geschlechtshormonen	3 (13,6)	0
Durchfallmittel	0	2 (10,0)
Dermatologische Antibiotika bzw. Chemotherapeutika	2 (9,1)	0
Antiemetika	2 (9,1)	0
Gichtmittel	1 (4,5)	1 (5,0)
Laxantien	2 (9,1)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bronchodilatoren	0	2 (10,0)
Antidiabetika	1 (4,5)	0

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Merkmale und Krankheitsgeschichte zu Baseline) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL, FAS)

CARDINAL	Sutimlimab (N = 24)
Demographische Merkmale zu Baseline	
Alter (Jahre)	
Durchschnitt (SD)	71,3 (8,18)
Median	71,5
Min; Max	55; 85
Altersgruppe, n (%)	
< 65 Jahre	5 (20,8)
≥ 65 Jahre	19 (79,2)
Geschlecht, n (%)	
weiblich	15 (62,5)
männlich	9 (37,5)
Ethnie, n (%)	
Asiaten	3 (12,5)
Kaukasier (Weiße)	3 (12,5)
Schwarz- oder Afroamerikaner	0
Indigene Nordamerikas und Alaskas	0
Hawaiianische Indigene oder andere Pazifische Insulaner	0
Andere	0
Nicht erhoben	18 (75,0)
Ethnische Gruppe, n (%)	
Hispanoamerikaner oder Amerikaner lateinamerikanischer Herkunft	0
Nicht Hispanoamerikaner oder Amerikaner lateinamerikanischer Herkunft	6 (25,0)
Nicht erhoben	18 (75,0)
Geographische Region, n (%)	
Europa	17 (70,8)
Nord-Amerika	3 (12,5)
Asien	3 (12,5)
Andere	1 (4,2)

CARDINAL	Sutimlimab (N = 24)
Körpergröße (cm)	
Durchschnitt (SD)	166,2 (9,61)
Median	166,5
Min; Max	146; 187
Körpergewicht (kg)	
Durchschnitt (SD)	67,8 (15,78)
Median	66,5
Min; Max	40; 112
Körpergewicht, kategorisiert, n (%)	
< 75 kg	17 (70,8)
≥ 75 kg	7 (29,2)
Body Mass Index, BMI (kg/m²)	
Durchschnitt (SD)	24,338 (4,2124)
Median	23,685
Min; Max	17,31; 33,06
Krankengeschichte zum Baseline-Zeitpunkt	
Anzahl benötigter EKT in den letzten 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie	
Durchschnitt (SD)	4,8 (6,17)
Median	2,0
Min; Max	1; 23
Anzahl benötigter EKT in den letzten 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie, n (%)	
0	0
1 bis 2	14 (58,3)
3 bis 4	3 (12,5)
> 4	7 (29,2)
Anzahl benötigter EKT in den letzten 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie	
Durchschnitt (SD)	3,2 (3,97)
Median	2,0
Min; Max	1; 19
Anzahl benötigter EKT in den letzten 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie, n (%)	
0	0
1 bis 2	15 (62,5)
3 bis 4	5 (20,8)
> 4	4 (16,7)
CAD-bedingte Symptome der Anämie vor erster Dosis, n (%)	
<i>Fatigue</i>	18 (75,0)

CARDINAL	Sutimlimab (N = 24)
Schwächegefühl	15 (62,5)
Kurzatmigkeit	13 (54,2)
Palpitationen (Herzklopfen)	7 (29,2)
Benommenheit / Präsynkope	0
Brustkorbschmerz	2 (8,3)
Weitere Symptome der CAD vor erster Dosis, n (%)	
Akrozyanose	3 (12,5)
Raynaud-Syndrom	1 (4,2)
Hämoglobinurie	5 (20,8)
Beeinträchtigende Perfusionsstörungen	2 (8,3)
Schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose)	0
Häufigste (bei ≥ 30,0 % der Patienten) Vor- oder Begleiterkrankungen nach SOC, n (%)	
SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe	12 (50,0)
SOC Herzkrankheiten	11 (45,8)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (45,8)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (45,8)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (41,7)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (41,7)
SOC Gefäßkrankheiten	10 (41,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (37,5)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (33,3)
CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; cm: Zentimeter; EKT: Erythrozytenkonzentrat-Transfusion; kg: Kilogramm; m ² : Quadratmeter; SOC: System organ class	

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Begleitmedikationen) – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL, FAS)

CARDINAL	Sutimlimab (N = 24)
Patienten mit mindestens einer Dosis einer per Studienprotokoll erlaubte Begleitmedikationen während der Studie, n (%)	
Medikamente gegen Anämie (Folsäure, Vitamin B12, Eisensupplemente, Erythropoietin, etc.)	15 (62,5)
Medikamente gegen Magensäure bedingte Krankheiten	15 (62,5)
Antithrombotische Wirkstoffe	14 (58,3)

Schmerzmittel	12 (50,0)
Systemische Antibiotika	9 (37,5)
Impfstoffe	7 (29,2)
Vitamine	7 (29,2)
Wirkstoffe mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	6 (25,0)
Betablocker	6 (25,0)
Diuretika	6 (25,0)
Systemische Kortikosteroide	6 (25,0)
Mineralstoff-Nahrungsergänzungsmittel	5 (20,8)
Lipidmodifikatoren	5 (20,8)
Systemische Antihistaminika	4 (16,7)
Dermatologische Kortikosteroid-Präparate	4 (16,7)
Laxantien	4 (16,7)
Systemische Virostatika	3 (12,5)
Entzündungshemmer und Antirheumatika	3 (12,5)
Kalziumkanal-Blocker	3 (12,5)
Schilddrüsen-Medikamente	3 (12,5)
Neuroleptika	3 (12,5)
Husten- und Erkältungsmittel	3 (12,5)
Dermatologische Antibiotika bzw. Chemotherapeutika	3 (12,5)
Gichtmittel	3 (12,5)
Durchfallmittel	2 (8,3)
Ophthalmika	2 (8,3)
Präparate mit weiblichen Geschlechtshormonen	2 (8,3)
Dermatologische Fungizid-Präparate	1 (4,2)
Nasale Kortikosteroid-Präparate	1 (4,2)
Psychoanaleptika	1 (4,2)
Magen-Darm-Mittel	1 (4,2)
Topische Präparate gegen Muskel- und Gelenkschmerzen	1 (4,2)
Antiemetika	1 (4,2)
Bronchodilatoren	1 (4,2)
Medikamente gegen Parkinson	1 (4,2)
Antidiabetika	0

Studiendesign

Studie CADENZA

Die Studie CADENZA ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: In Part A der Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1 entweder auf eine Behandlung mit Sutimlimab oder Placebo randomisiert. Im Rahmen der offenen Erweiterungsphase (Part B) der Studie, konnten alle Patienten aus Part A übertreten, um eine Behandlung mit Sutimlimab zu erhalten. Part B der Studie diente der Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab.

Nach einer 42-tägigen Screening-Phase wurden die Patienten auf einen der beiden Behandlungsarme randomisiert und anschließend für sechs Monate behandelt. Nach der verblindeten Behandlungsphase erfolgte ggf. der Übertritt in Part B der Studie. Hier wurden die Patienten für 12 Monate mit Sutimlimab behandelt, nachdem der letzte Patient Part A beendet hatte (mediane Behandlungsdauer von 73,1 Wochen). Die *Follow-up*-Phase war für neun Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant.

In die Studie CADENZA wurden Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer primären CAD, einem Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dL sowie eines Bilirubinwertes oberhalb des Normbereichs eingeschlossen. Ein Ausschlusskriterium in der Studie CADENZA war der Erhalt einer EKT in den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss. Der Erhalt maximal einer EKT in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss war zulässig.

Die Patienten des Sutimlimab-Arms erhielten - abhängig vom Körpergewicht zu Baseline - Sutimlimab in einer ca. 60-minütigen i.v. Infusion entweder als 6,5 g Dosis (bei < 75 kg) oder 7,5 g Dosis (bei ≥ 75 kg). Diese Einzeldosen wurden in der Behandlungsphase an Tag 0 und Tag 7 verabreicht, danach alle 14 Tage bis zur letzten Behandlungswoche 26. Patienten des Placebo-Arms wurden analog dazu behandelt.

Eingeschlossene Patienten konnten eine EKT als Notfallbehandlung erhalten, falls über Symptome einer Anämie geklagt wurde und gleichzeitig der Hb-Wert < 9 g/dL lag oder wenn bei asymptomatischen Patienten der Hb-Wert auf < 7 g/dL abgesunken war.

Studie CARDINAL

Die Studie CARDINAL ist eine einarmige Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: In Part A der Studie sowie in der Erweiterungsphase (Part B) der Studie erhielten die Patienten eine Behandlung mit Sutimlimab. Part B der Studie diente der Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab.

In die Studie CARDINAL wurden Patienten mit einer bestätigten Diagnose einer primären CAD, einem Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dL sowie eines Bilirubin-Wertes oberhalb des Normbereichs

eingeschlossen. Für den Einschluss in die Studie CARDINAL mussten die Patienten mindestens eine dokumentierte EKT innerhalb von sechs Monaten vor Einschluss in die Studie erhalten haben.

Die Patienten des Sutimlimab-Arms erhielten - abhängig vom Körpergewicht zu Baseline - Sutimlimab in einer ca. 60-minütigen i.v. Infusion entweder als 6,5 g Dosis (bei < 75 kg) oder 7,5 g Dosis (bei \geq 75 kg). Diese Einzeldosen wurden in der Behandlungsphase an Tag 0 und Tag 7 verabreicht, danach alle 14 Tage bis zur letzten Behandlungswoche 26. Patienten des Placebo-Arms wurden analog dazu behandelt.

Die Patienten wurden zunächst in die einarmige Behandlungsphase Part A eingeschlossen und anschließend für sechs Monate behandelt. Im Anschluss erfolgte ggf. der Übertritt in Part B der Studie. Hier wurden die Patienten für 24 Monate mit Sutimlimab behandelt, nachdem der letzte Patient Part A beendet hatte (mediane Behandlungsdauer von 117,78 Wochen). Die *Follow-up*-Phase war für neun Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation geplant.

Eingeschlossene Patienten konnten eine EKT als Notfallbehandlung erhalten, falls über Symptome einer Anämie geklagt wurde und gleichzeitig der Hb-Wert < 9 g/dL lag oder wenn bei asymptomatischen Patienten der Hb-Wert auf < 7 g/dL abgesunken war.

Studienpopulation

Zur Charakterisierung der Studienpopulationen werden die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale sowie die geografische Verteilung jeweils für die Studie CADENZA und die Studie CARDINAL dargestellt (Tabelle 4-32 und Tabelle 4-34).

In der Studie CADENZA hatten die Patienten bei Studienbeginn ein Durchschnittsalter von 66,7 Jahren (Spanne 46 bis 88 Jahre), mehr als die Hälfte der Patienten war \geq 65 Jahre alt ($n = 24$, 57,1 %), die meisten waren weiblich ($n = 33$, 78,6 %). Aufgrund lokaler Gesetze wurden bei 31 Patienten keine Angaben zu Ethnie und ethnischer Gruppe gemacht. Von den elf Patienten mit Angaben zur Ethnie und ethnischen Gruppe waren sieben Asiaten, vier Weiße und ein Hispanoamerikaner oder Amerikaner mit lateinamerikanischer Herkunft. Die meisten Patienten stammten aus der geografischen Region Europa ($n = 28$, 66,7 %). Das Ausgangsgewicht betrug bei 34 (81,0 %) Patienten < 75 kg und bei acht (19,0 %) Patienten \geq 75 kg. Die demografischen Ausgangsdaten waren im Allgemeinen zwischen den Gruppen ähnlich. Die Patienten im Placebo-Arm waren etwas älter als im Sutimlimab-Arm (68,2 vs. 65,3 Jahre). Im Placebo-Arm waren mehr Patienten \geq 65 Jahre alt (Sutimlimab: $n = 10$, 45,5 %; Placebo: $n = 14$, 70,0 %).

In der Studie CARDINAL hatten die Patienten ein Durchschnittsalter von 71,5 Jahren (Spanne 55 bis 85). Die meisten Patienten waren \geq 65 Jahre alt ($n = 19$, 79,2 %) und weiblich ($n = 15$, 62,5 %). Für 18 Patienten wurden aufgrund lokaler Gesetze keine Angaben zu Ethnie und ethnischer Gruppe gemacht. Von den sechs Patienten mit Angaben zur Ethnie und ethnischen Gruppe waren drei Weiße und drei Asiaten. Die meisten Patienten stammten aus der geografischen Region Europa ($n = 17$, 70,8 %).

4.4.2.3.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird im Folgenden sowohl in Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika als auch krankheitsspezifische und behandlungsbezogene Kriterien bewertet.

Die Patientenpopulationen der Studien CADENZA und CARDINAL umfassen männliche und weibliche Patienten. Beide Studien wurden ausschließlich in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesundheitssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen, und zwar Australien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Spanien, UK, USA. Die Mehrzahl der behandelten Patienten waren Weiße (Kaukasier).

Bis zur Zulassung von Sutimlimab gab es für die Patienten mit CAD keine in Deutschland zugelassene Therapieoption. Spezifische Literatur zum deutschen Versorgungskontext für Patienten mit CAD in Deutschland ist nur limitiert vorhanden. Entsprechend sind kaum Erfahrungswerte zu den spezifischen demografischen und klinischen Charakteristika der Zielpopulation verfügbar. Gemäß der vorhandenen Literatur entspricht die Studienpopulation der deutschen Zielpopulation (52).

Es wird daher angenommen, dass die Ergebnisse der Studien CARDINAL und CADENZA auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.4.2.3.3 Ergebnisse aus den Zulassungsstudien

4.4.2.3.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
CADENZA	Das Gesamtüberleben war kein prädefiniertes Endpunkt in der Studie CADENZA. Mögliche Todesfälle wurden jedoch als SUE erfasst. Die präsentierte Analyse umfasst alle verfügbaren Daten der UE zwischen Baseline und dem Ende der Erweiterungsphase. Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wird die Anzahl der beobachteten Todesfälle dargestellt.
CARDINAL	Das Gesamtüberleben war kein prädefiniertes Endpunkt in der Studie CARDINAL. Mögliche Todesfälle wurden jedoch als SUE erfasst. Die präsentierte Analyse umfasst alle verfügbaren Daten der UE zwischen Baseline und dem Ende der Erweiterungsphase. Alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wird die Anzahl der beobachteten Todesfälle dargestellt.
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Studie CADENZA (Part A und Part B)

Während der randomisierten Phase der Studie CADENZA (Part A) wurde in beiden Studienarmen kein Todesfall beobachtet.

Während der Erweiterungsphase (Part B) verstarb ein Patient. Dieser Patient erhielt, während Part A Placebo und wurde erst in Part B auf Sutimlimab umgestellt. Die Todesursache wurde vom Prüfarzt als nicht mit Sutimlimab in Verbindung stehend eingestuft.

Studie CARDINAL (Part A und Part B)

In der Studie CARDINAL (Part A) verstarb ein Patient an Tag 32. Dieser Patient erlitt bereits vor Beginn der Behandlung an Tag 14 ein SUE. Im weiteren Verlauf traten weitere SUE auf, die zum Ausschluss des Patienten aus der Studie führten. Die Todesursache wurde vom Prüfarzt als nicht mit Sutimlimab in Verbindung stehend eingestuft.

Während der Erweiterungsphase (Part B) verstarben zwei weitere Patienten: Ein Patient hatte eine sehr komplexe Anamnese und kritische Begleiterkrankungen aufgrund derer ein kausaler Zusammenhang mit der Sutimlimab-Behandlung vom Prüfarzt als unwahrscheinlich eingestuft wurde. Bei einem Patienten trat ein tödliches SUE auf. Dieses SUE wurde vom Prüfarzt als nicht mit Sutimlimab in Verbindung stehend eingestuft.

4.4.2.3.3.2 Morbidität

Therapieansprechen

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Therapieansprechen

Studie	Operationalisierung
CADENZA	<p>Der Endpunkt Therapieansprechen war als primärer Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt.</p> <p>Als Responder wurden Patienten gewertet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die von Woche 5 bis Woche 26 (EOT) keine EKT erhalten hatten <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen zum TAT (Woche 23, 25 und 26) der mittlere Hb-Wert um $\geq 1,5$ g/dL gegenüber Baseline angestiegen war <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • die keine Behandlungen gegen CAD von Woche 5 bis Woche 26 (EOT) erhalten hatten, jenseits dessen, was per Studienprotokoll erlaubt war. <p>Es wird der Anteil der Patienten mit Therapieansprechen dargestellt. Ergänzend werden auch die Einzelkomponenten des Endpunkts ausgewertet.</p> <p>Ergänzende Auswertung: Anzahl der benötigten EKT in der Erweiterungsphase (Part B)</p>
CARDINAL	<p>Der Endpunkt Therapieansprechen war als primärer Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt.</p> <p>Als Responder wurden Patienten gewertet,</p> <ul style="list-style-type: none"> • die von Woche 5 bis Woche 26 (EOT) keine EKT erhalten hatten <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei denen zum TAT (Woche 23, 25 und 26) der mittlere Hb-Wert ≥ 12 g/dL war oder zum TAT ein Anstieg gegenüber Baseline um ≥ 2 g/dL beobachtet wurde <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> • die keine Behandlungen gegen CAD von Woche 5 bis Woche 26 (EOT) erhalten hatten, jenseits dessen, was per Studienprotokoll erlaubt war. <p>Es wird der Anteil der Patienten mit Therapieansprechen dargestellt. Ergänzend werden auch die Einzelkomponenten des Endpunkts ausgewertet.</p> <p>Ergänzende Auswertung: Anzahl der benötigten EKT in der Erweiterungsphase (Part B)</p>
<p>CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; EKT: Erythrozytenkonzentrat-Transfusion; EOT: End of treatment; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; TAT: Treatment assessment timepoint</p>	

Studie CADENZA (Part A)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Therapieansprechen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert
Therapieansprechen			
Anteil der Patienten mit Therapieansprechen, n (%)	16 (72,7)	3 (15,0)	
95 %-KI ^a	[49,8; 89,3]	[3,2; 37,9]	
Stratifizierter CMH-Test ^b			< 0,001
Odds Ratio [95 %-KI] ^b	15,94 [2,88; 88,04]		
Relatives Risiko [95 %-KI] ^c	4,85 [1,66; 14,19]		
Ergebnisse für die Einzelkomponenten			
Keine Transfusionen von Woche 5 bis Woche 26, n (%)			
ja	18 (81,8)	16 (80,0)	
nein	1 (4,5)	4 (20,0)	
unbekannt ^d	3 (13,6)	0	
Zweiseitiger Boschloo-Test ^e			0,998
Anstieg des Hb-Werts um $\geq 1,5$ g/dL zum TAT, n (%)			
ja	16 (72,7)	3 (15,0)	
nein	3 (13,6)	17 (85,0)	
unbekannt ^f	3 (13,6)	0	
Zweiseitiger Boschloo-Test ^e			0,0002
Keine per Protokoll nicht anzuwendenden CAD-Behandlung von Woche 5 bis Woche 26, n (%)			
ja	19 (86,4)	20 (100)	
nein	1 (4,5)	0	
unbekannt ^d	2 (9,1)	0	
Zweiseitiger Boschloo-Test ^e			0,175
a: Die Berechnung des 95 %-KI für binominale Proportionen erfolgte mit der exakten <i>Clopper-Pearson</i> -Methode.			
b: Stratifiziert nach Hb-Wert zu Baseline und geographische Region			
c: Berechnung nach CMH-Methode			
d: Patienten, die die Behandlung vor Woche 23 ohne ein Ereignis abgebrochen hatten, wurden der Gruppe unbekannt zugeordnet.			
e: In der Auswertung wurden Patienten mit unbekanntem Status der Gruppe der Patienten, die per Protokoll verbotene CAD-Medikamente von Woche 5 bis Woche 26 erhalten hatte, zugeordnet.			
f: Patienten ohne jedwede Erhebung eines Hb-Wertes in den Wochen 23, 25 und 26 wurden der Gruppe unbekannt zugeordnet.			
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full analysis set; g: Gramm; KI: Konfidenzintervall; TAS: Treatment assessment timepoint			

Wie in Tabelle 4-38 dargestellt, erfüllten 16 der 22 Patienten im Sutimlimab-Arm und drei der 20 Patienten im Placebo-Arm alle drei Bedingungen für den zusammengesetzten Endpunkt Therapieansprechen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Sutimlimab hinsichtlich des Therapieansprechens (OR [95 %-KI]: 15,94 [2,88; 88,04]; $p < 0,001$; RR [95 %-KI]: 4,85 [1,66; 14,19]).

Ergänzende Auswertung: Anzahl der benötigten Bluttransfusionen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anzahl der benötigten EKT aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part B], FAS)

CADENZA (Part B)	Sutimlimab-Arm aus Part A (N = 19)	Placebo-Arm aus Part A (N = 20)	Total (N = 39)
Benötigte EKT, n (%)			
0	15 (78,9)	15 (75,0)	30 (76,9)
1	2 (10,5)	5 (25,0)	7 (17,9)
2	1 (5,3)	0	1 (2,6)
3	1 (5,3)	0	1 (2,6)

EKT: Erythrozytenkonzentrat-Transfusion; FAS: Full analysis set

In Part B der Studie CADENZA wurden alle Patienten mit Sutimlimab behandelt. Wie in Tabelle 4-39 dargestellt, war der prozentuale Anteil der Patienten, die in Part B der Studie CADENZA keine EKT benötigten mit 76,9 %, nur geringfügig kleiner als in Part A (ca. 80 %, siehe Tabelle 4-38).

Studie CARDINAL (Part A)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Therapieansprechen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
Therapieansprechen, n (%)	
Anteil der Patienten mit Therapieansprechen, n (%)	13 (54,2)
95 %-KI ^a	[32,8; 74,4]
Ergebnisse für die Einzelkomponenten	
Keine Transfusionen von Woche 5 bis Woche 26, n (%)	
ja	17 (70,8)
nein	6 (25,0)
unbekannt ^b	1 (4,2)
Hb-Wert \geq 12 g/dL zum TAT oder Anstieg des Hb-Werts um \geq 2 g/dL zum TAT, n (%)	
ja	15 (62,5)
nein	7 (29,2)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
unbekannt ^c	2 (8,3)
Hb-Wert \geq 12 g/dL am TAT, n (%)	
ja	9 (37,5)
nein	13 (54,2)
unbekannt ^c	2 (8,3)
Anstieg des Hb-Werts um \geq 2 g/dL zum TAT, n (%)	
ja	15 (62,5)
nein	7 (29,2)
unbekannt ^c	2 (8,3)
Keine per Protokoll nicht anzuwendenden CAD-Behandlung von Woche 5 bis Woche 26, n (%)	
ja	22 (91,7)
nein	0
unbekannt ^b	2 (8,3)
<p>a: Die Berechnung des 95 % Konfidenzintervalls für binominale Proportionen erfolgte mit der exakten <i>Clopper-Pearson</i>-Methode. Dabei wurden als konservative Herangehensweise die Patienten mit unbekanntem Status jeweils zu denjenigen mit „nein“ hinzugezählt.</p> <p>b: Patienten, die die Behandlung vor Woche 23 ohne ein Ereignis abgebrochen hatten, wurden der Gruppe unbekannt zugeordnet.</p> <p>c: Patienten ohne jedwede Erhebung eines Hb-Wertes in den Wochen 23, 25 und 26 wurden der Gruppe unbekannt zugeordnet.</p> <p>CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; FAS: Full analysis set; g: Gramm; Hb: Hämoglobin; IK: Konfidenzintervall, TAT: Treatment assessment timepoint</p>	

Wie in Tabelle 4-40 dargestellt, erfüllten 13 der 24 Patienten (54,2 % [32,8 %; 74,4 %]) alle drei Bedingungen für den zusammengesetzten Endpunkt Therapieansprechen.

Ergänzende Auswertung: Anzahl der benötigten Bluttransfusionen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anzahl der benötigten Bluttransfusionen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part B], FAS)

CARDINAL (Part B)	Sutimlimab (N=22)
Benötigte Bluttransfusionen, n (%)	
0	15 (68,2)
1	1 (4,5)
2	1 (4,5)
3	0
4	0
> 4	5 (22,7)

CARDINAL (Part B)	Sutimlimab (N=22)
FAS: Full analysis set	

Wie in Tabelle 4-41 dargestellt, war der prozentuale Anteil der Patienten, die keine Bluttransfusion benötigten mit 68 %, nur geringfügig kleiner als in Part A (ca. 71 %, siehe Tabelle 4-40).

FACIT-Fatigue Skala

Tabelle 4-42: Operationalisierung von FACIT *Fatigue* Skala

Studie	Operationalisierung
CADENZA	Die FACIT- <i>Fatigue</i> Skala ist ein etabliertes, zuverlässiges und valides psychometrisches Instrument zur quantitativen Erfassung lebens einschränkender <i>Fatigue</i> . Es wird die mittlere Veränderung der FACIT-F Skala gegenüber Baseline dargestellt. Ergänzende Auswertung: <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwerte der FACIT-<i>Fatigue</i> Skala im Zeitverlauf • Mittelwerte des Hb im Zeitverlauf • Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes
CARDINAL	Die FACIT- <i>Fatigue</i> Skala ist ein etabliertes, zuverlässiges und valides psychometrisches Instrument zur quantitativen Erfassung lebens einschränkender <i>Fatigue</i> . Es wird die mittlere Veränderung der FACIT-F Skala gegenüber Baseline dargestellt. Ergänzende Auswertung: Mittelwerte der FACIT- <i>Fatigue</i> Skala im Zeitverlauf <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwerte der FACIT-<i>Fatigue</i> Skala im Zeitverlauf • Mittelwerte des Hb im Zeitverlauf • Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes im Zeitverlauf • Mittelwerte der proinflammatorischen IL-6-Werte im Zeitverlauf
FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy; FAS: Full analysis set; Hb: Hämoglobin; IL: Interleukin	

Studie CADENZA (Part A)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für FACIT-*Fatigue* Skala aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert
FACIT-<i>Fatigue</i> Skala^a			
LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline	10,83	1,91	
95 %-KI	[7,45; 14,22]	[-1,65; 5,46]	
LS-Mean des Behandlungsunterschieds	8,93		
95 %-KI	[4,00; 13,85]		

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert
			< 0,001
Hedges' g ^b	0,912		
[95 %-KI]	[0,2487; 1,5751]		
<p>a: Es wurde ein MMRM unter Verwendung der TOEPH-Kovarianzmatrix verwendet, wobei die Veränderung gegenüber Baseline als die abhängige Variable und die Baseline-Werte sowie Werte an den jeweiligen Untersuchungsterminen als unabhängige Variablen definiert wurden.</p> <p>b: Die Berechnung der Hedges' g sowie der zugehörigen 95 %-KI erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.4.2.2.4 beschriebenen Methoden.</p> <p>FAS: Full analysis set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed model for repeated measures, TOEPH: Heterogeneous Toeplitz</p>			

Wie in Tabelle 4-43 dargestellt, zeigt sich zum TAT eine adjustierte mittlere Veränderung in der FACIT-*Fatigue* Skala gegenüber Baseline mit einem Anstieg von 10,83 Skalenpunkten ([95 %-KI]: [7,45; 14,22]) für die Behandlung mit Sutimlimab im Vergleich zu einem Anstieg von 1,91 Skalenpunkten ([95 %-KI]: [-1,65; 5,46]) für die Behandlung mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist zum einen statistisch signifikant zugunsten von Sutimlimab (LS-Mean [95 %-KI]: 8,93 [4,00; 13,85]; $p < 0,001$) als auch klinisch relevant (Hedges' g [95 %-KI]: 0,912 [0,2487; 1,5751]).

Ergänzende Auswertung: Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala im Zeitverlauf

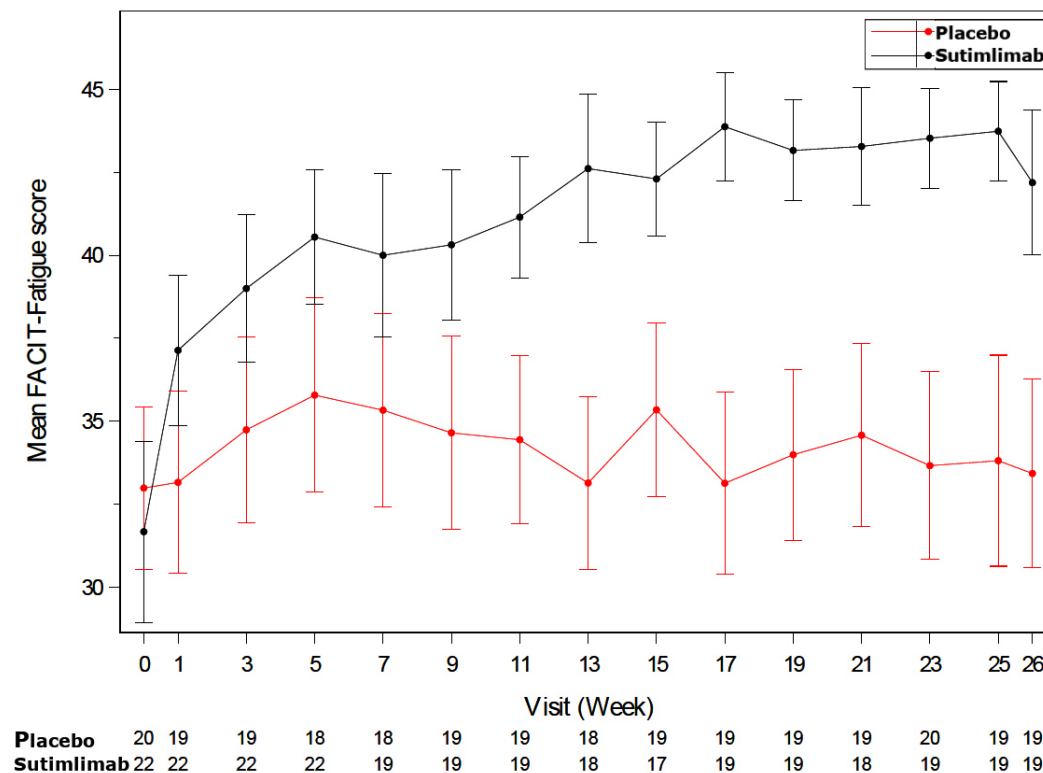


Abbildung 4-3: Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A], FAS)

Höhere Wert auf der FACIT-Fatigue Skala entsprechen einem geringeren Ausmaß des *Fatigue*-Krankheitserleben.

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

Wie in Abbildung 4-3 dargestellt, konnten unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins deutlich steigende Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala erzielt werden. Die Werte stiegen bis Woche 17 kontinuierlich, um sich dann auf einem konstanten Niveau zu stabilisieren, das im gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 26 (Part A) erhalten blieb. Der steilste Anstieg im gesamten Zeitverlauf wurde von Baseline bis Woche fünf beobachtet. Unter der Behandlung mit Placebo blieben die Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala hingegen auf einem ab Baseline konstant niedrigen Niveau mit nur geringfügigen Schwankungen.

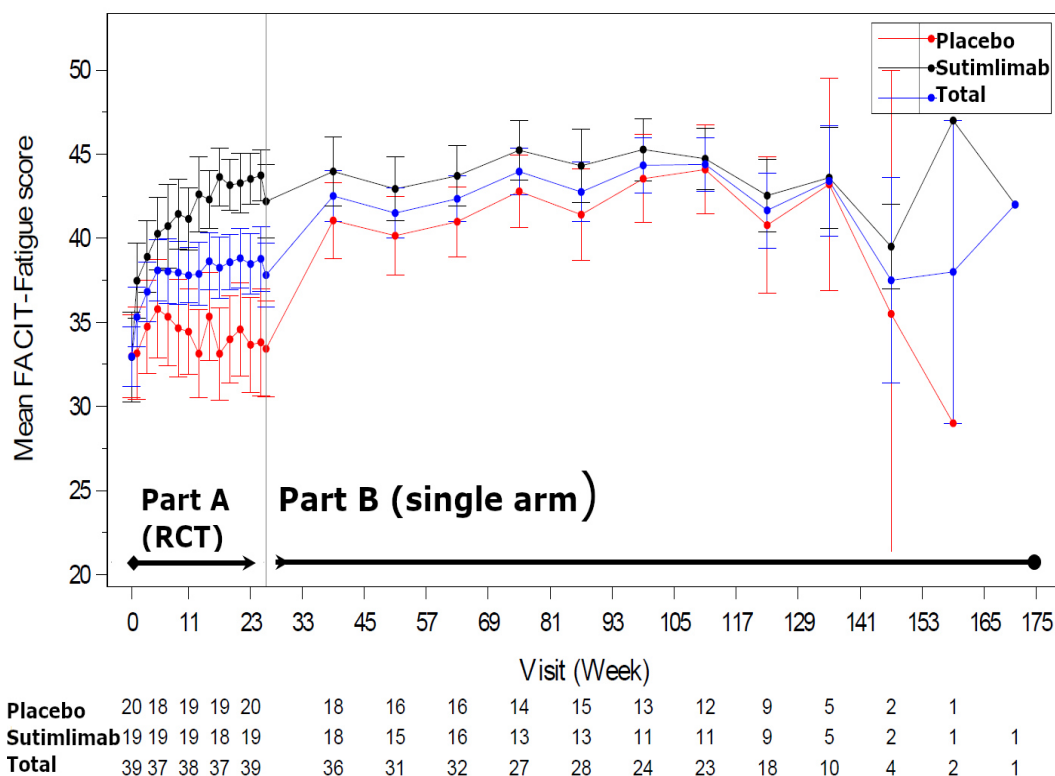
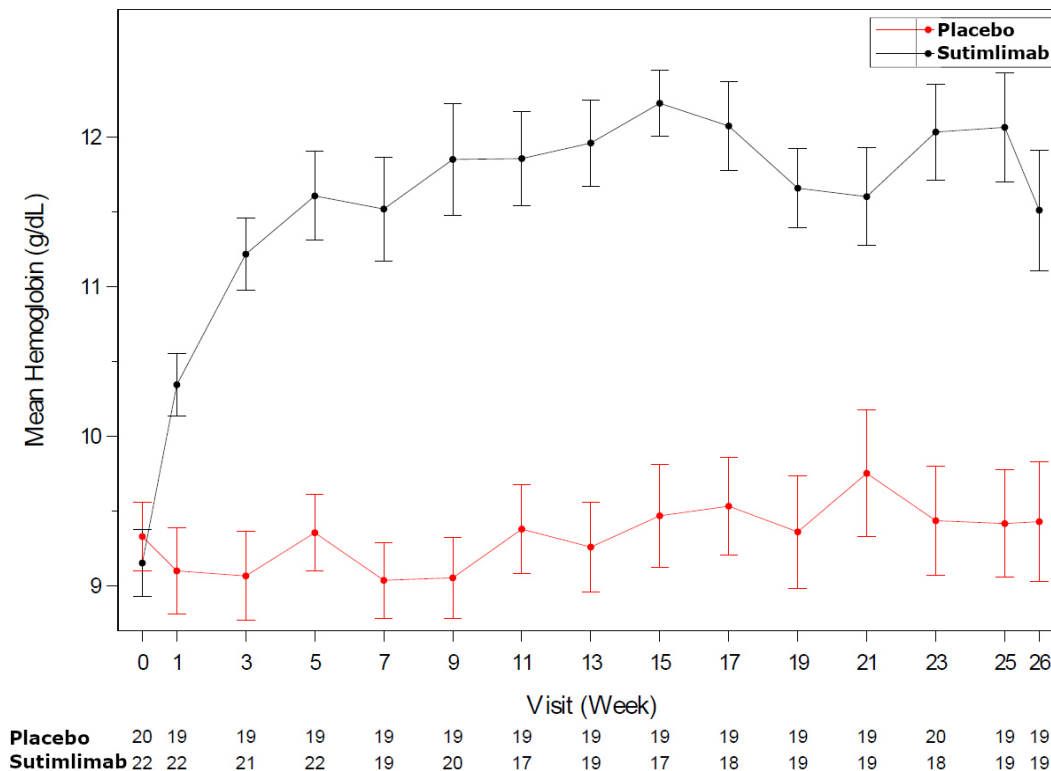


Abbildung 4-4: Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A und Part B], FAS).

Höhere Wert auf der FACIT-Fatigue Skala entsprechen einem geringeren Ausmaß des *Fatigue*-Krankheitserleben.

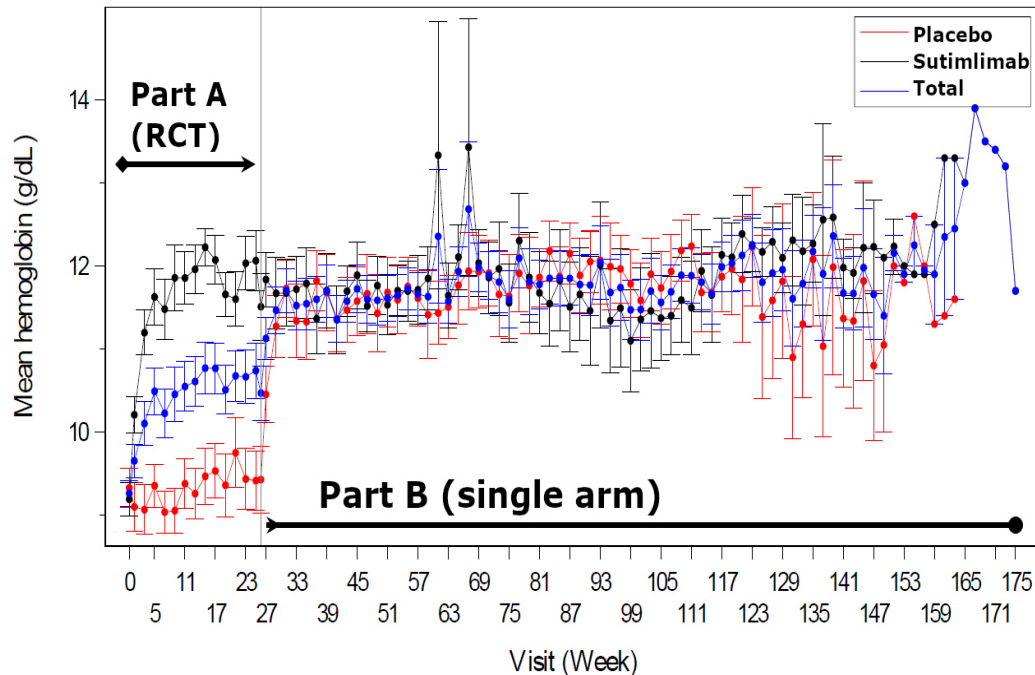
FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy; FAS: Full analysis set

Der Mittelwert der FACIT-Fatigue Skala betrug zum Ende von Part A (Ende der randomisierten Phase) 42,19 Punkte im Sutimlimab-Arm und 33,43 Punkte im Placebo-Arm. Wie in Abbildung 4-4 dargestellt, stieg der Mittelwert der FACIT-Fatigue Skala in der Gruppe der Patienten, die zunächst mit Placebo behandelt wurden und in Part B der Studie auf eine Behandlung mit Sutimlimab umgestellt wurden, direkt nach Behandlungsbeginn deutlich an. Bis EOT blieben die Werte in beiden Gruppen stabil hoch, wobei zu berücksichtigen ist, dass ab Woche 117 nur noch wenige Patienten unter Beobachtung waren.

Ergänzende Auswertung: Mittelwerte des Hb im ZeitverlaufAbbildung 4-5: Mittelwerte des Hb (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A], FAS)

FAS: Full analysis set; g: Gramm; Hb: Hämoglobin

Wie in Abbildung 4-5 dargestellt, konnte unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins eine deutliche Steigerung im mittleren Hb-Wert erzielt werden, die bis zu Woche 26 auf einem konstant hohen Niveau blieben. Unter der Behandlung mit Placebo blieben die Mittelwerte des Hb hingegen auf einem ab Baseline konstant niedrigen Niveau.



Placebo	20	19	19	19	20	19	18	20	19	17	17	17	16	17	15	12	13	12	12	11	9	7	5	3	2	1	1				
Sutimlimab	19	19	17	18	18	19	18	17	18	16	16	17	16	15	14	13	11	11	11	11	9	9	7	5	3	3	1	1	1	1	1
Total	39	38	36	37	38	39	37	35	38	35	33	34	33	31	31	28	23	24	23	23	20	18	14	10	6	5	2	2	1	1	1

Abbildung 4-6: Mittelwerte des Hb (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A und Part B], FAS).

FAS: Full analysis set, g: Gramm; Hb: Hämoglobin; RCT: Randomized controlled trial

Wie in Abbildung 4-6 dargestellt, stieg der mittlere Hb-Wert in der Gruppe der Patienten, die zunächst mit Placebo behandelt wurden und in Part B der Studie auf eine Behandlung mit Sutimlimab umgestellt wurden, direkt nach Behandlungsbeginn deutlich an. Ab Woche 31 erreichte der Wert ein nahezu identisches Niveau wie der Werte der Patienten, die bereits in Part A der Studie mit Sutimlimab behandelt wurde. Bis EOT blieben die Werte in beiden Gruppen stabil hoch.

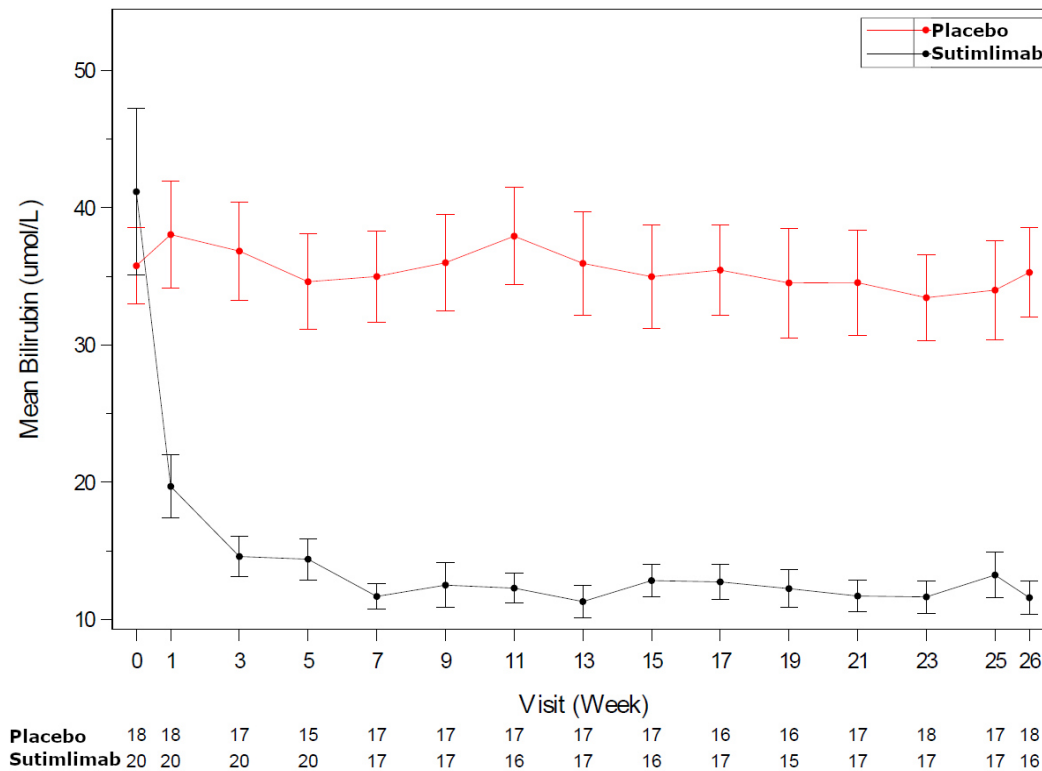
Ergänzende Auswertung: Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes im Zeitverlauf

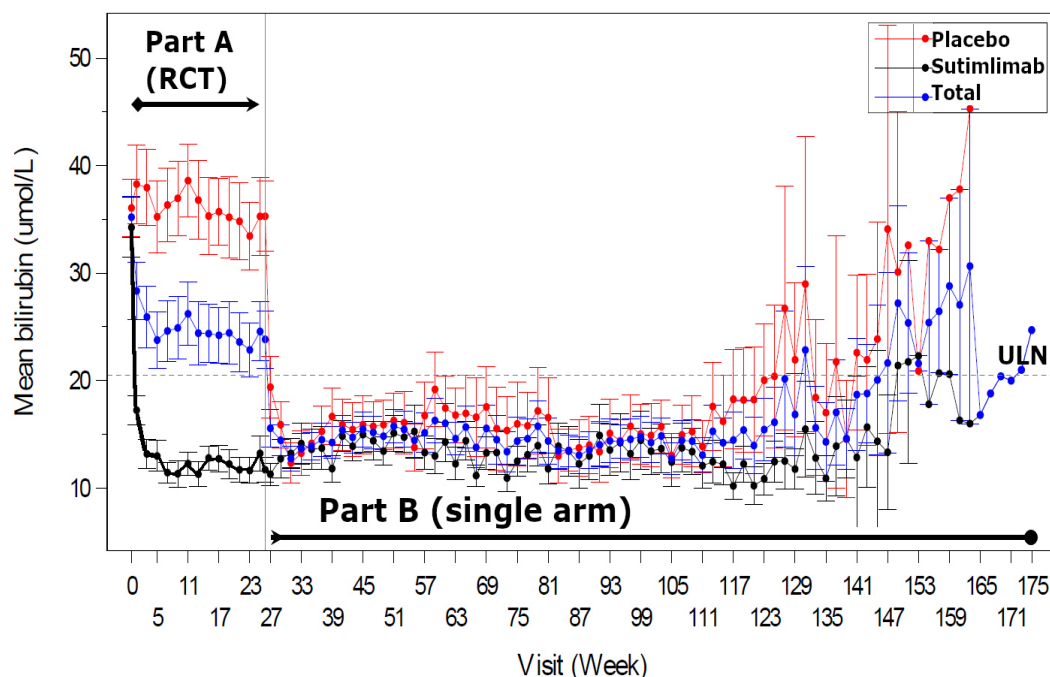
Abbildung 4-7: Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A], FAS^a).

Als Normalbereich des Gesamtbilirubin wurde 5,1 bis 20,5 $\mu\text{mol/L}$ definiert.

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

FAS: Full analysis set

Wie in Abbildung 4-7 dargestellt, konnte unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins ein deutlicher Abfall im mittleren Gesamtbilirubinwert erzielt werden, der bis zu Woche 26 auf einem konstant niedrigen Niveau blieb. Unter der Behandlung mit Placebo blieb der Mittelwert des Gesamtbilirubins auf einem ab Baseline konstant hohen Niveau.



Placebo	19	16	18	17	18	19	17	15	19	17	15	16	16	14	14	12	11	12	11	11	9	8	6	5	3	2	1	1			
Sutimlimab	17	17	16	17	17	17	15	15	16	14	13	15	14	12	11	10	9	9	9	8	8	6	4	2	3	1	1	1	1	1	
Total	36	33	34	34	35	36	32	30	35	31	28	31	30	26	25	22	20	21	20	20	17	16	12	9	5	5	2	2	1	1	1

Abbildung 4-8: Mittelwerte der Gesamtbilirubinwerte (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CADENZA [Part A und Part B], FAS^a).

Als Normalbereich des Gesamtbilirubin wurde 5,1 bis 20,5 $\mu\text{mol/L}$ definiert.

a: Patienten mit genetisch nachgewiesenem Gilbert-Syndrom oder diesbezüglich unbekanntem Status wurden von der Auswertung des Gesamtbilirubin ausgeschlossen.

Die gestrichelte Linie markiert die obere Grenze des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*, ULN).

FAS: Full analysis set; RCT: Randomized controlled trial

Der Mittelwert des Gesamtbilirubin betrug zum Ende von Part A (Ende der randomisierten Phase) 11,71 $\mu\text{mol/L}$ im Sutimlimab-Arm und 35,29 $\mu\text{mol/L}$ im Placebo-Arm. Wie in Abbildung 4-8 dargestellt, fiel der mittlere Gesamtbilirubinwert in der Gruppe der Patienten, die zunächst mit Placebo behandelt wurden und in Part B der Studie auf eine Behandlung mit Sutimlimab umgestellt wurden, direkt nach Behandlungsbeginn mit Sutimlimab deutlich ab. Diese Patienten erreichten ein nahezu identisch niedriges Niveau wie Patienten, die bereits in Part A der Studie mit Sutimlimab behandelt wurden. Bis zum EOT blieben die Werte in beiden Gruppen stabil niedrig.

Studie CARDINAL (Part A)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für FACIT-*Fatigue* Skala aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 17)
FACIT-<i>Fatigue</i> Skala^a	
Mittelwert zu Baseline	31,24
LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline	10,85
95 %-KI	[8,00; 13,70]
<p>a: Es wurde ein MMRM unter Verwendung der TOEPH-Kovarianzmatrix verwendet, wobei die Veränderung gegenüber Baseline als die abhängige Variable und die Baseline-Werte sowie Werte an den jeweiligen Untersuchungsterminen als unabhängige Variablen definiert wurden.</p> <p>FACIT: functional assessment of chronic illness therapy; FAS: full analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Mixed model for repeated measures; TOEPH: Heterogeneous Toeplitz</p>	

Wie in Tabelle 4-44 dargestellt, zeigt sich zum TAT eine adjustierte mittlere Veränderung in der FACIT-*Fatigue* Skala gegenüber Baseline mit einem Anstieg von 10,85 Skalenpunkten ([95 % KI]: [8,00; 13,70]) für die Behandlung mit Sutimlimab.

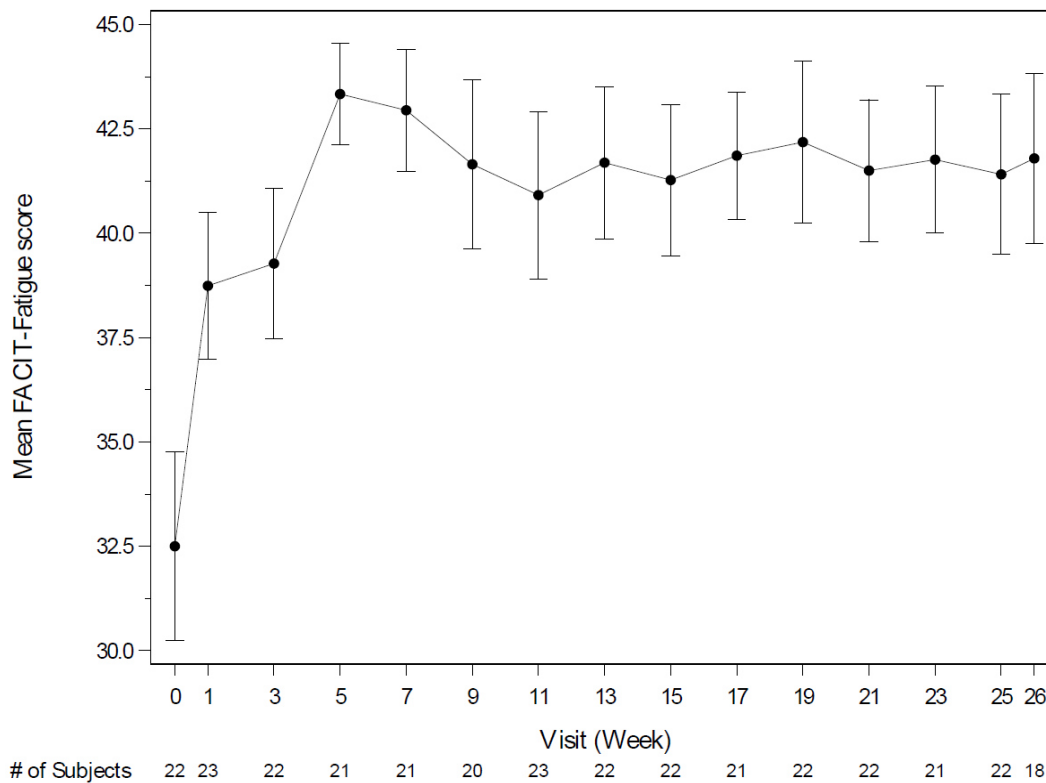
Ergänzende Auswertung: Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala im Zeitverlauf

Abbildung 4-9: Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

Höhere Wert auf der FACIT-Fatigue Skala entsprechen einem geringeren Ausmaß des *Fatigue*-Krankheitserleben.

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

Wie in Abbildung 4-9 dargestellt, konnten unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins deutlich steigende Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala erzielt werden. Die Werte stiegen kontinuierlich bis Woche fünf, um sich dann auf einem konstanten Niveau zu stabilisieren, das im gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 26 erhalten blieb.

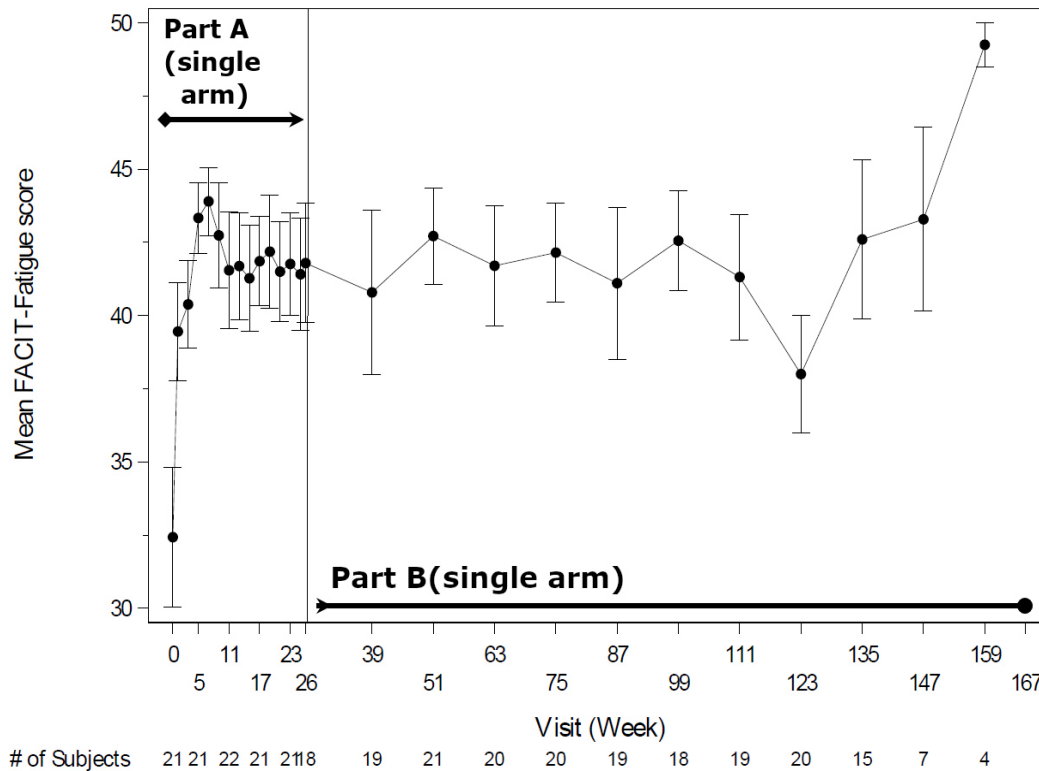


Abbildung 4-10: Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A und Part B], FAS).

Höhere Wert auf der FACIT-Fatigue Skala entsprechen einem geringeren Ausmaß des *Fatigue*-Krankheitserleben.

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

Wie in Abbildung 4-10 dargestellt, konnte das in Part A der Studie erreichte hohe Niveau der Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala unter der Behandlung mit Sutimlimab in Part B bis zum EOT aufrechterhalten werden.

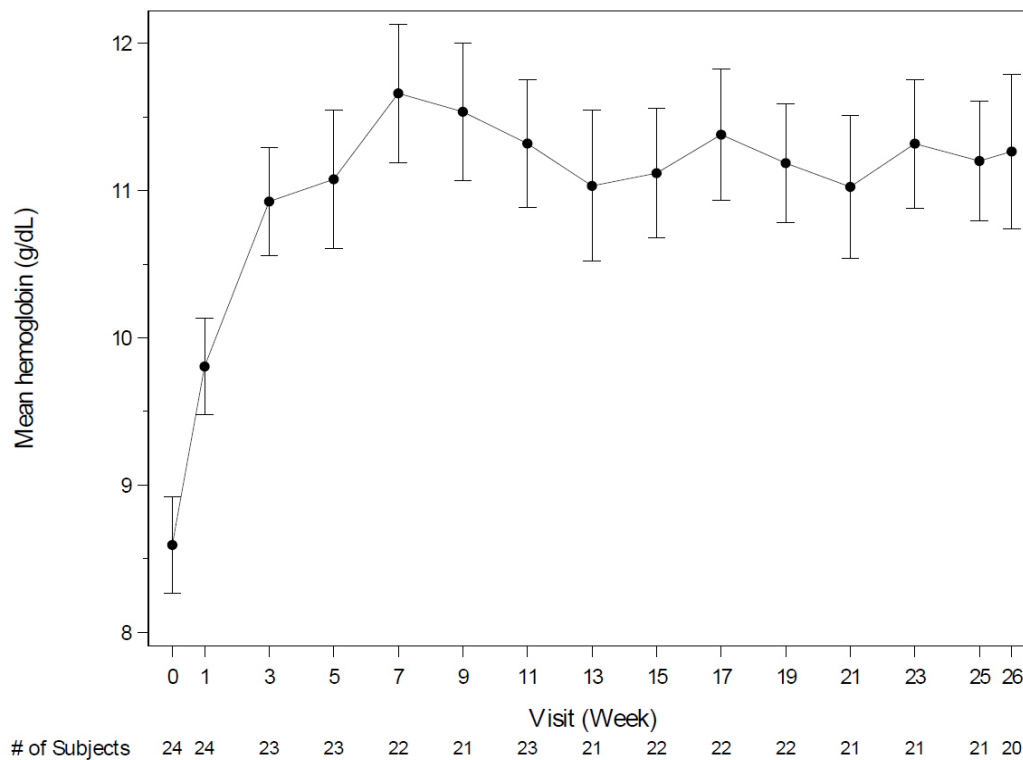
Ergänzende Auswertung: Mittelwerte des Hb im Zeitverlauf als Marker für Anämie

Abbildung 4-11: Mittelwerte des Hb (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

FAS: Full analysis set; g: Gramm; Hb: Hämoglobin

Wie in Abbildung 4-11 dargestellt, konnte unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins eine deutliche Steigerung im mittleren Hb-Wert erzielt werden, die bis zu Woche 26 auf einem konstant hohen Niveau blieben.

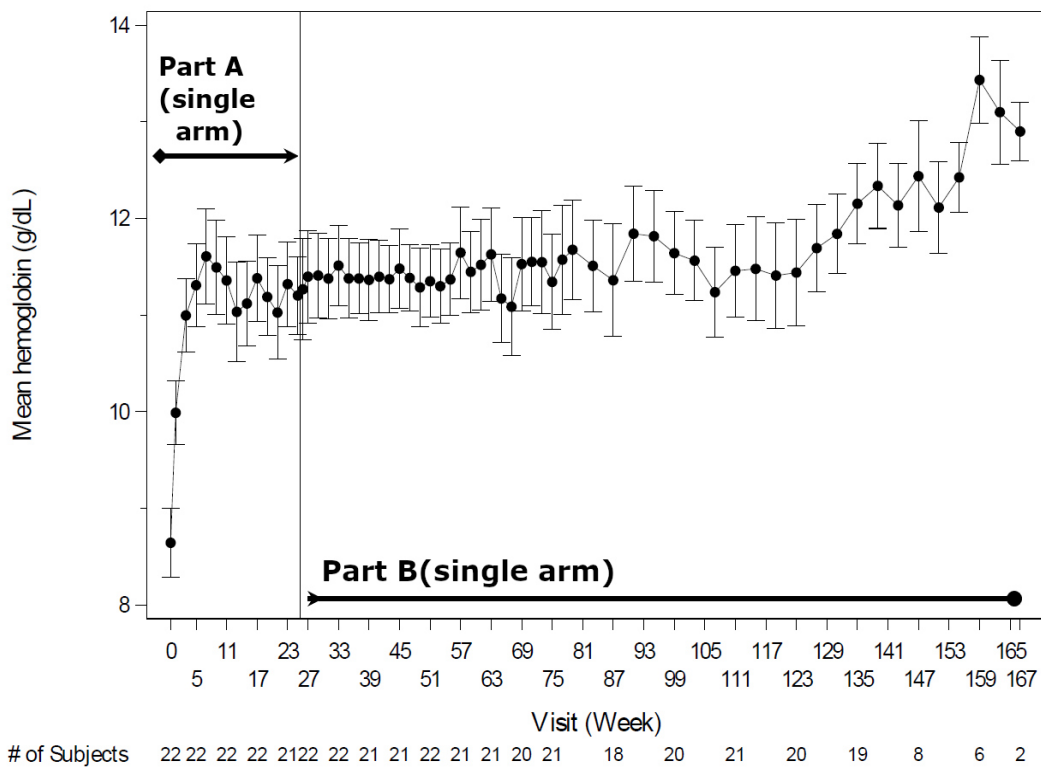


Abbildung 4-12: Mittelwerte des Hb (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A und Part B], FAS)

FAS: Full analysis set; g: Gramm; Hb: Hämoglobin

Wie in Abbildung 4-12 dargestellt, konnte das in Part A der Studie erreichte hohe Niveau der Mittelwerte des Hb unter der Behandlung mit Sutimlimab in Part B bis EOT aufrechterhalten werden.

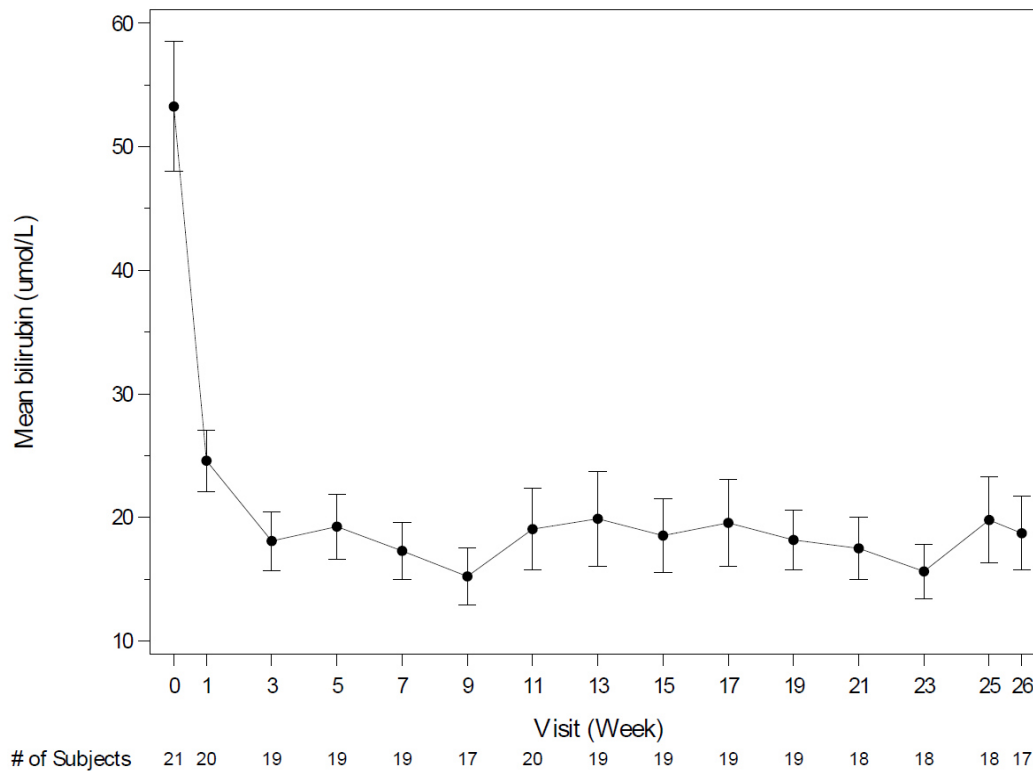
Ergänzende Auswertung: Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes im Zeitverlauf

Abbildung 4-13: Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A], FAS^a).

Als Normalbereich des Gesamtbilirubins wurde 5,1 bis 20,5 $\mu\text{mol/L}$ definiert.

a: Patienten mit genetisch nachgewiesenem Gilbert-Syndrom oder diesbezüglich unbekanntem Status wurden von der Auswertung des Gesamtbilirubin ausgeschlossen.

FAS: Full analysis set

Wie in Abbildung 4-13 dargestellt, konnte unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins ein deutlicher Abfall im mittleren Gesamtbilirubinwert erzielt werden, der bis zu Woche 26 auf einem konstant niedrigen Niveau blieb.

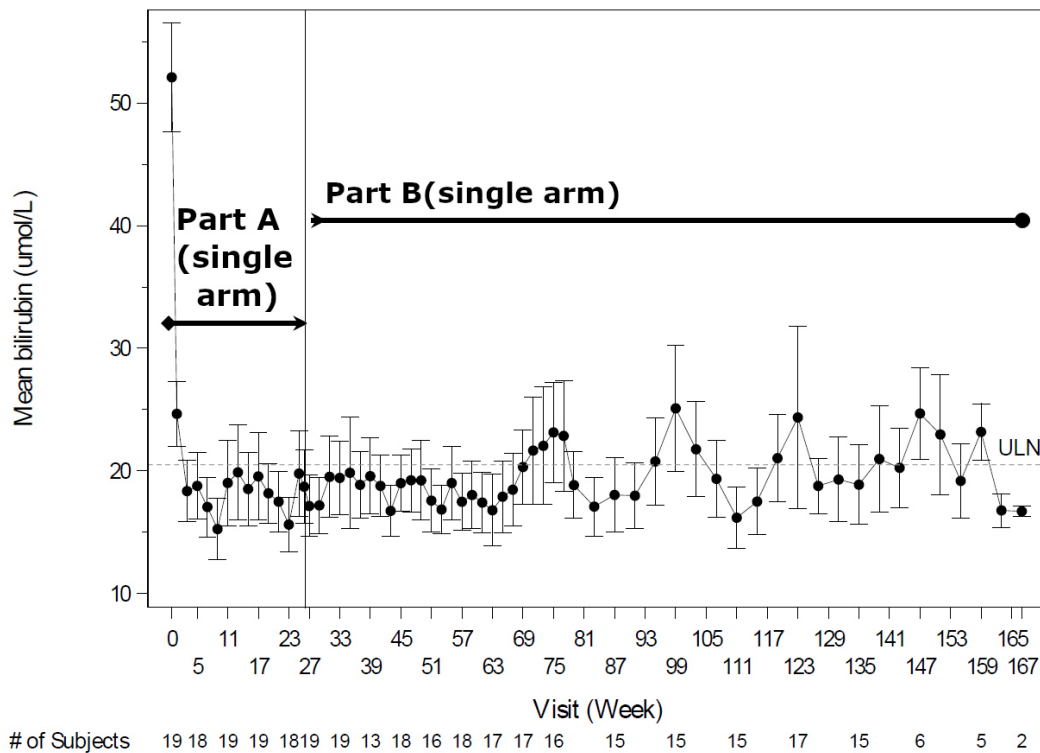


Abbildung 4-14: Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes (\pm SE) im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A und Part B], FAS^a).

Als Normalbereich des Gesamtbilirubin wurde 5,1 bis 20,5 $\mu\text{mol/L}$ definiert.

a: Patienten mit genetisch nachgewiesenem Gilbert-Syndrom oder diesbezüglich unbekanntem Status wurden von der Auswertung des Gesamtbilirubin ausgeschlossen.

Die gestrichelte Linie markiert die obere Grenze des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*, ULN)

FAS: Full analysis set

Wie in Abbildung 4-14 dargestellt, konnte das in Part A der Studie erreichte niedrige Niveau der Mittelwerte des Gesamtbilirubins unter der Behandlung mit Sutimlimab in Part B bis zum EOT aufrechterhalten werden.

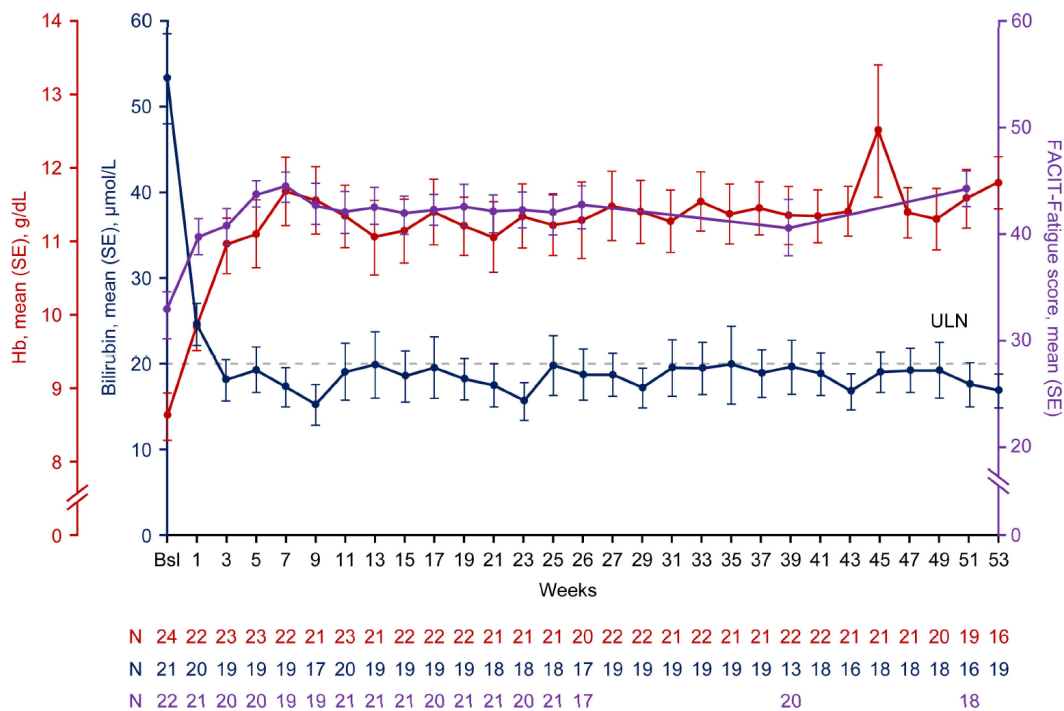


Abbildung 4-15: Zusammenschau der Zeitverläufe der Mittelwerte des Hb (\pm SE), Gesamtbilirubins (\pm SE) und FACIT-Fatigue-Scores (\pm SE) bis Wochen 51-53 (Studie CARDINAL [Part A und teilweise Part B], FAS^a).

Quelle: (51)

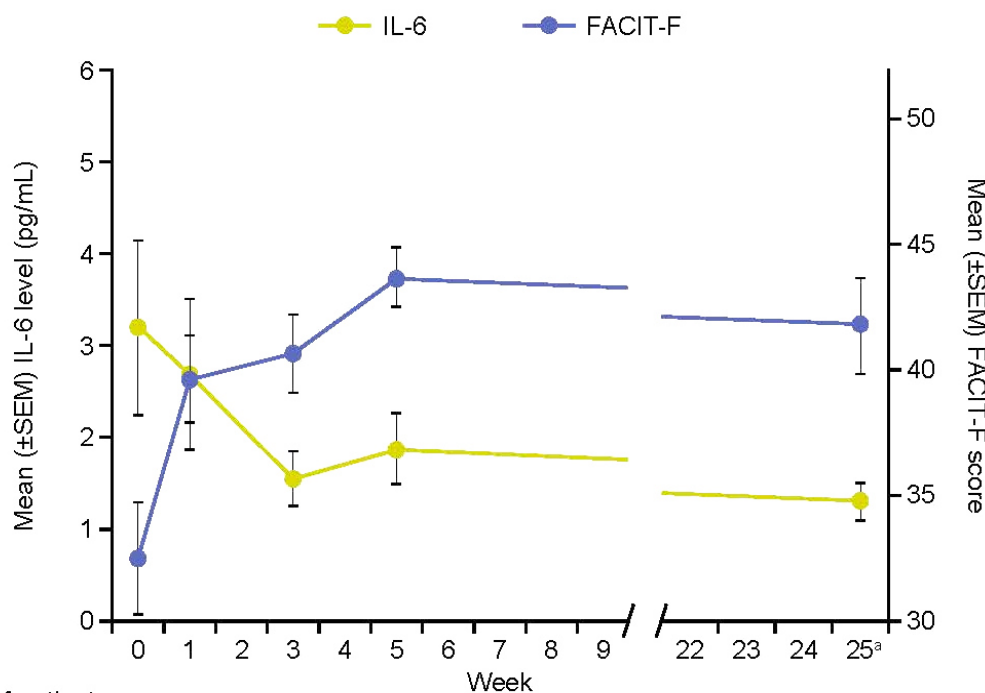
Als Normalbereich des Gesamtbilirubins wurde 5,1 bis 20,5 μ mol/L definiert.

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

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

Wie in Abbildung 4-15 dargestellt, normalisierte sich unter dem schnellen Wirkeintritt von Sutimlimab (ca. eine Woche) das Gesamtbilirubin als Marker der pathologischen extravasalen Hämolyse. Nahezu zeitgleich kam es zur Erhöhung der Hb-Werte als Marker für die Verbesserung der Anämie. Bemerkenswert konsistent folgten antiproportional die mittleren Werte der FACIT-Fatigue Skala des subjektiven Krankheitserlebens und stabilisierten sich auf für die Deutsche Gesamtbevölkerung normale Werte (M = 43,5 mit SD = 8,3 Skalenpunkte, (53)).

Ergänzende Auswertung: Mittelwerte der proinflammatorischen Interleukin-6-Werte im Zeitverlauf



No. of patients

IL-6:	21	19	18	18	18
FACIT-F:	22	21	20	20	21

Abbildung 4-16: Mittelwerte der proinflammatorischen IL-6-Werte (\pm SE) und Mittelwerte der FACIT-Fatigue Skala im Zeitverlauf (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

Quelle: (54)

Als Normalbereich des IL-6 wurde IL-6 < 3,2 pg/mL definiert.

FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy; FAS: Full analysis set; IL-6: Interleukin-6

Der mittlere proinflammatorische IL-6-Wert sank von Baseline stetig ab. Bereits nach einer Woche zeigte sich ein Absinken des Wertes. Ab der dritten Behandlungswoche war IL-6 auf mehr als die Hälfte des Baselinewerts abgesunken. Bemerkenswert konsistent folgten diesem IL-6-Zeitverlauf antiproportional die mittleren Werte der FACIT-Fatigue Skala.

EQ-5D VAS

Tabelle 4-45: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CADENZA	Die EQ-5D VAS dient als quantitatives Maß für die Selbsteinschätzung der Gesundheit eines Patienten. Es wird die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline dargestellt.
CARDINAL	Die EQ-5D VAS dient als quantitatives Maß für die Selbsteinschätzung der Gesundheit eines Patienten. Es wird die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline dargestellt.
EQ-5D VAS: EuroQol-5D visual analogue scale	

Studie CADENZA (Part A)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 18)	Placebo (N = 18)	p-Wert
EQ-5D VAS^a			
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline	13,29	2,54	
95 %-KI	[5,62; 20,96]	[-5,13; 10,21]	
LS-Mean des Behandlungsunterschieds	10,75		
95 %-KI	[-0,09; 21,60]		0,052
a: Es wurde eine ANCOVA durchgeführt, wobei die Veränderung gegenüber Baseline als die abhängige Variable, die Behandlung als unabhängige Variablen definiert und für Baseline-Werte adjustiert wurde. ANCOVA: Analysis of covariance; EQ-5D VAS: EuroQol-5D visual analogue scale; FAS: Full analysis set; KI: Konfidenzintervall, LS: Least squares			

Wie in Tabelle 4-46 dargestellt, zeigt sich zum TAT eine adjustierte mittlere Veränderung in der EQ-5D VAS gegenüber Baseline mit einem Anstieg von 13,29 Skalenpunkten ([95 %-KI]: [5,62; 20,96]) für die Behandlung mit Sutimlimab im Vergleich zu einem Anstieg von 2,54 Skalenpunkte ([95 %-KI]: [-5,13; 10,21]) für die Behandlung mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht signifikant (LS-Mean [95 %-KI]: 10,75 [-0,09; 21,60]; p=0,052).

Studie CARDINAL (Part A)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 16)
Mittelwert zu Baseline	63,13
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 26	16,75
Min; Max	-10,0; 45,0
EQ-5D VAS: EuroQol-5D visual analogue scale; FAS: Full analysis set	

Wie in Tabelle 4-47 dargestellt, zeigt sich zu Woche 26 eine mittlere Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline mit einem Anstieg von 16,75 Skalenpunkten (Min; Max: -10,0; 45,0).

4.4.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Short Form Survey (SF-12)

Tabelle 4-48: Operationalisierung von SF-12

Studie	Operationalisierung
CADENZA	<p>Der Fragebogen SF-12 ist ein häufig angewendetes, etabliertes und valides psychometrisches Instrument zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Es wird die mittlere Veränderung gegenüber Baseline je Domäne des SF-12 dargestellt.</p> <p>Unterstützende Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des PGIC • Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des PGIS
CARDINAL	<p>Der Fragebogen SF-12 ist ein häufig angewendetes, etabliertes und valides psychometrisches Instrument zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Es wird die mittlere Veränderung gegenüber Baseline je Domäne des SF-12 dargestellt.</p> <p>Unterstützende Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des PGIC • Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des PGIS
<p>PGIC: Patient's global assessment of change; PGIS: Patient's global assessment of [fatigue] severity; SF: Short form survey</p>	

Studie CADENZA (Part A)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für SF-12 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 18)	Placebo (N = 18)	p-Wert
PCS^a			
LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline	5,54	1,57	
95 %-KI	[2,61; 8,46]	[-1,36; 4,49]	
LS-Mean des Behandlungsunterschieds	3,97		
95 %-KI	[-0,25; 8,20]		0,064
MCS^a			
LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline	5,65	-0,48	
95 %-KI	[1,08; 10,22]	[5,05; 4,09]	
LS-Mean des Behandlungsunterschieds	6,13		
95 %-KI	[-0,40; 12,67]		0,065

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 18)	Placebo (N = 18)	p-Wert
a: Es wurde eine ANCOVA durchgeführt, wobei die Veränderung gegenüber Baseline als die abhängige Variable, die Behandlung als unabhängige Variable definiert und für Baselinewerte adjustiert wurde. ANCOVA: Analysis of covariance; FAS: Full analysis set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MCS: Mental component summary; PCS: Physical component summary			

Wie in Tabelle 4-49 dargestellt, zeigt sich zum TAT eine adjustierte mittlere Veränderung der Domäne PCS des SF-12 gegenüber Baseline mit einem Anstieg von 5,54 Skalenpunkte (95 %-KI: 2,61; 8,46) für die Behandlung mit Sutimlimab im Vergleich zu einem Anstieg von 1,57 Skalenpunkten (95 %-KI: 1,36; 4,49) für die Behandlung mit Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht signifikant (LS-Mean [95 %-KI]: 3,97 [-0,25; 8,20]; $p=0,064$). Für die Domäne MCS des SF-12 zeigt sich zum TAT eine adjustierte mittlere Veränderung gegenüber Baseline mit einem Anstieg von 5,65 Skalenpunkten (95 %-KI: 1,08; 10,22) im Vergleich zu einem Abfall von 0,48 Skalenpunkten (95 % KI: -5,05; 4,09) für die Behandlung mit Sutimlimab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist nicht signifikant (LS-Mean [95 %-KI]: 6,13 [-0,40; 12,67]; $p=0,065$).

Ergänzende Auswertung: Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des PGIC

Tabelle 4-50: Ergebnisse für PGIC aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 19)	Placebo (N = 19)
PGIC zu Woche 26, n (%)		
Sehr viel verbessert	2 (10,5)	0
Viel verbessert	8 (42,1)	2 (10,5)
Geringfügig verbessert	4 (21,1)	4 (21,1)
Keine Veränderung	3 (15,8)	8 (42,1)
Geringfügig schlechter	2 (10,5)	2 (10,5)
Viel schlechter	0	3 (15,8)
Sehr viel schlechter	0	0
FAS: Full analysis set; PGIC: Patient's global assessment of change		

Wie in Tabelle 4-50 dargestellt, berichtete zu Woche 26 im Vergleich zu Patienten des Placebo-Arms (viel besser: 10,5 %; geringfügig besser: 21,1 %) ein größerer Anteil der Patienten des Sutimlimab-Arms (sehr viel verbessert: 20,5 %; viel besser: 42,1 %; geringfügig besser: 21,1 %) eine positive Veränderung im Empfinden der gesamten Krankheitslast anhand des PGIC.

Ergänzende Auswertung: Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des PGIS

Tabelle 4-51: Ergebnisse für PGIS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], FAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 18)	Placebo (N = 19)
PGIS zu Woche 26, n (%)		
Keine Symptome	6 (33,3)	2 (10,5)
Mild Symptom	7 (38,9)	5 (26,3)
Mäßig Symptom	4 (22,2)	6 (31,6)
Schwer Symptome	1 (5,6)	6 (31,6)
Sehr schwer Symptome	0	0
FAS: Full analysis set; PGIS: Patient's global assessment of [fatigue] severity		

Wie in Tabelle 4-51 dargestellt, berichtete zu Woche 26 im Vergleich zu Patienten des Placebo-Arms (10,5 %) ein größerer Anteil der Patienten des Sutimlimab-Arms (33,3 %) keine *Fatigue*-Symptome anhand des PGIS an.

Studie CARDINAL (Part A)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für SF-12 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 16)
PCS^a	
Mittelwert zu Baseline	39,12
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 26	5,37
Min; Max	-7,0; 16,0
MCS^a	
Mittelwert zu Baseline	48,74
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Woche 26	4,37
Min; Max	-8,1; 33,2
a: Es wurde eine deskriptive Auswertung durchgeführt.	
FAS: Full analysis set; PCS: Physical component summary; MCS: Mental component summary	

Wie in Tabelle 4-52 dargestellt, zeigt sich zu Woche 26 eine mittlere Veränderung in der Domäne PCS des SF-12 gegenüber Baseline mit einem Anstieg von 39,12 Skalenpunkten (Min; Max: -7,0; 16,0). Für die Domäne MCS des SF-12 zeigt sich zu Woche 26 eine mittlere Veränderung gegenüber Baseline mit einem Anstieg von 48,74 Skalenpunkten (Min; Max: -8,1; 33,2).

Ergänzende Auswertung: Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des PGIC

Tabelle 4-53: Ergebnisse für PGIC aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 16)
PGIC zum Woche 26, n (%)	
Sehr viel verbessert	4 (25,0)
Viel verbessert	8 (50,0)
Geringfügig verbessert	3 (18,8)
Keine Veränderung	1 (6,3)
Geringfügig schlechter	0
Viel schlechter	0
Sehr viel schlechter	0

FAS: Full analysis set; PGIC: Patient's global assessment of change

Wie in Tabelle 4-53 dargestellt, berichteten zu Woche 26 nahezu alle Patienten unter der Behandlung mit Sutimlimab eine positive Veränderung im Empfinden der gesamten Krankheitslast anhand des PGIC (sehr viel verbessert: 25,0 %; viel besser: 50,0 %; geringfügig besser: 18,8 %).

Ergänzende Auswertung: Anteil der Patienten in den verschiedenen Antwortkategorien des PGIS

Tabelle 4-54: Ergebnisse für PGIS aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], FAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 11)
PGIS zum TAT, n (%)	
Keine Symptome	2 (11,8)
Mild Symptom	11 (64,7)
Mäßig Symptom	4 (23,5)
Schwer Symptome	0
Sehr schwer Symptome	0

FAS: Full analysis set; PGIS: Patient's global assessment of [fatigue] severity

Wie in Tabelle 4-54 dargestellt, berichteten die Patienten unter einer Behandlung mit Sutimlimab zu Woche 26 keine (11,8 %), milde (64,7 %) oder mäßige (23,5 %) *Fatigue*-Symptome anhand des PGIS. Keiner der Patienten gab an, schwere oder sehr schwere *Fatigue*-Symptome zu haben.

4.4.2.3.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-55: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
CADENZA	<p>Die präsentierte Analyse umfasst alle verfügbaren Daten der UE zwischen Baseline und dem Ende der Erweiterungsphase.</p> <p>Folgende Kategorien von UE wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten der UE <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt • UE mit Schweregrad ≥ 3 • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von Interesse im Zusammenhang mit der Indikation und dem Wirkmechanismus von Sutimlimab • Häufige UE getrennt nach SOC/PT <p>Es wird der Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis dargestellt.</p>
CARDINAL	<p>Die präsentierte Analyse umfasst alle verfügbaren Daten der UE zwischen Baseline und dem Ende der Erweiterungsphase.</p> <p>Folgende Kategorien von UE wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der UE <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt • UE mit Schweregrad ≥ 3 • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE von Interesse im Zusammenhang mit der Indikation und dem Wirkmechanismus von Sutimlimab • Häufige UE getrennt nach SOC/PT <p>Es wird der Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis dargestellt.</p>
<p>PT: Preferred term; SOC: System organ class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Studie CADENZA (Part A)

Gesamtraten der UE

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Sicherheit (Gesamtraten der UE) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], SAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert ^a
UE gesamt	21 (95,5)	20 (100)	0,852
UE mit Schweregrad $\geq 3^b$	5 (22,7)	3 (15,0)	0,632
SUE	3 (13,6)	1 (5,0)	0,499
UE, die zum Therapieabbruch führten	3 (13,6)	0	0,175

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert ^a
a: Zweiseitiger Boschloo-Test. b: UE, bei denen die Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt fehlte, wurden den UE mit Schweregrad ≥ 3 zugeordnet. SAS: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Wie in Tabelle 4-56 dargestellt, trat bei nahezu allen Patienten des Sutimlimab-Arms (95,5 %) und bei allen Patienten des Placebo-Arms mindestens ein UE auf. Mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3 trat bei 22,7 % der Sutimlimab-Patienten und bei 15,0 % der Placebo-Patienten auf. Im Sutimlimab-Arm trat bei 13,6 % der Patienten und im Placebo-Arm bei 5,0 % der Patienten mindestens ein SUE auf. Es brachen 13,6 % der Patienten die Behandlung mit Sutimlimab aufgrund von UE ab. Im Placebo-Arm traten keine UE, die zum Therapieabbruch führten, auf. Es besteht jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

UE von Interesse im Zusammenhang mit der Indikation und dem Wirkmechanismus von Sutimlimab

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Sicherheit (UE von Interesse) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], SAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert ^a
UE innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion ^b	11 (50,0)	7 (35,0)	0,358
SOC Herzerkrankungen	1 (4,5)	1 (5,0)	1,000
PT Bradykardie	0	1 (5,0)	nb
PT Zyanose	1 (4,5)	0	nb
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (5,0)	nb
PT Dyspepsie	0	1 (5,0)	nb
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (13,6)	2 (10,0)	0,897
PT Brustkorbbeschwerden	1 (4,5)	0	nb
PT Ödem peripher	1 (4,5)	1 (5,0)	1,000
PT Schmerzen an der Impfstelle	1 (4,5)	1 (5,0)	1,000
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (13,6)	1 (5,0)	0,499
PT Febrile Infektion	1 (4,5)	0	nb
PT Herpes Zoster	1 (4,5)	0	nb
PT Rhinitis	1 (4,5)	0	nb
PT Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	0	1 (5,0)	nb
SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (13,6)	0	0,175

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert^a
PT Fibulafraktur	1 (4,5)	0	nb
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (4,5)	0	nb
PT Zahnfraktur	1 (4,5)	0	nb
PT Impfkomplikation	1 (4,5)	0	nb
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (4,5)	1 (5,0)	1,000
PT Dehydratation	1 (4,5)	1 (5,0)	1,000
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (4,5)	0	nb
PT Arthralgie	1 (4,5)	0	nb
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes	1 (4,5)	1 (5,0)	1,000
PT Pruritus	1 (4,5)	1 (5,0)	1,000
SOC Gefäßerkrankungen	1 (4,5)	0	nb
PT Hypotonie	1 (4,5)	0	nb
Infektionen ^c	10 (45,5)	10 (50,0)	0,829
Infektionen mit Schweregrad $\geq 3^d$	2 (9,1)	1 (5,0)	0,875
PT Febrile Infektion	1 (4,5)	0	nb
PT Hautinfektion mit Staphylokokken	1 (4,5)	0	nb
PT Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	0	1 (5,0)	nb
Schwerwiegende Infektionen	1 (4,5)	1 (5,0)	1,000
Thromboembolische Ereignisse	1 (4,5)	0	0,852
Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen	5 (21,7)	3 (15,0)	0,897
<p>a: Zweiseitiger Boshloo-Test.</p> <p>b: Die Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert.</p> <p>c: Infektionen sind als UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen definiert. Die Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert.</p> <p>d: UE, bei denen die Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt fehlte, wurden den UE mit Schweregrad ≥ 3 zugeordnet.</p> <p>PT: Preferred term; SAS: Safety analysis set; SOC: System organ class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>			

Wie in Tabelle 4-57 dargestellt, trat bei 50,0 % der Patienten unter Sutimlimab und 35,0 % der Patienten unter Placebo mindestens eine UE innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auf. Im Sutimlimab-Arm waren UE, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftraten, vorrangig UE aus den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Hinsichtlich UE innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Infektionen (definiert als UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) traten bei 45,5 % der Sutimlimab-Patienten und 50,0 % der Placebo-Patienten auf. Mindestens eine Infektion mit Schweregrad ≥ 3 trat bei 9,1 % der Patienten unter Behandlung mit Sutimlimab und 5,0 % der Patienten unter Behandlung mit Placebo auf. Bei je einem Sutimlimab und einem Placebo-Patienten trat mindestens eine schwerwiegende Infektion auf. Hinsichtlich Infektionen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Bei einem Patienten unter Behandlung mit Sutimlimab trat ein thromboembolisches Ereignis auf. Unter Behandlung mit Placebo zeigten sich keine thromboembolischen Ereignisse. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen traten bei 21,7 % der Patienten unter Behandlung mit Sutimlimab und 15,0 % der Patienten unter Behandlung mit Placebo auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist statistisch nicht signifikant.

Die Messungen der Laborparameter zur Erfassung von SLE und anderen Autoimmunkrankheiten wurden beim Screening und am EOT in Woche 26 durchgeführt. Bei keinem der Patienten in beiden Gruppen wurden Werte beobachtet, die auf eine neue bzw. auf Verschlechterung einer bereits bestehenden Autoimmunerkrankung hindeuten würden. Auch für SLE zeigten sich keinerlei diesbezügliche Sicherheitssignale.

Häufige UE getrennt nach SOC/PT

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Sicherheit (UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], SAS)

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert^a
PT Immunglobulin M im Blut erhöht	1 (4,5)	0	nb
PT Zerebrale Venenthrombose	1 (4,5)	0	nb
PT Dyspnoe	1 (4,5)	0	nb
PT Nekrose einer Extremität	1 (4,5)	0	nb
PT Febrile Infektion	1 (4,5)	0	nb
PT Hypertonie	1 (4,5)	0	nb
PT Schlechter venöser Zugang	1 (4,5)	0	nb
PT Raynaud Syndrom	1 (4,5)	0	nb
PT Hautinfektion mit Staphylokokken	1 (4,5)	0	nb
PT Anämie	0	2 (10,0)	nb
PT Hämolyse	0	1 (5,0)	nb
PT Osteoarthrose	0	1 (5,0)	nb
PT Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	0	1 (5,0)	nb

Die Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert.
UE, bei denen die Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt fehlte, wurden den UE mit Schweregrad ≥ 3 zugeordnet.

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert^a
a: Zweiseitiger Boschloo-Test			
MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; PT: Preferred term; SAS: Safety analysis set; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Wie in Tabelle 4-58 dargestellt, besteht hinsichtlich UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sicherheit (SUE getrennt nach SOC/PT) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CADENZA [Part A], SAS).

CADENZA (Part A)	Sutimlimab (N = 22)	Placebo (N = 20)	p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (5,0)	nb
PT Anämie	0	1 (5,0)	nb
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (4,5)	1 (5,0)	nb
PT Febrile Infektion	1 (4,5)	0	nb
PT Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	0	1 (5,0)	nb
SOC Untersuchungen	1 (4,5)	0	nb
PT Immunglobulin M im Blut erhöht	1 (4,5)	0	nb
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,5)	0	nb
PT Zerebrale Venenthrombose	1 (4,5)	0	nb
SOC Gefäßerkrankungen	1 (4,5)	0	nb
PT Raynaud Syndrom	1 (4,5)	0	nb
Die Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert.			
MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; PT: Preferred term; SAS: Safety analysis set; SOC: System organ class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Wie in Tabelle 4-59 dargestellt, besteht hinsichtlich SUE getrennt nach SOC und PT jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Studie CARDINAL (Part A)

Gesamtraten der UE

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Sicherheit (Gesamtraten der UE) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], SAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
UE gesamt	22 (91,7)
UE mit Schweregrad $\geq 3^a$	7 (29,2)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
SUE	7 (29,2)
UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (4,2)
a: UE, bei denen die Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt fehlte, wurden den UE mit Schweregrad ≥ 3 zugeordnet. SAS: Safety analysis set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Wie in Tabelle 4-60 dargestellt, trat bei 91,7 % der Patienten mindestens ein UE auf. 29,2 % der Patienten hatten mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3 sowie mindestens ein SUE. Ein Patient brach die Behandlung mit Sutimlimab aufgrund von UE ab.

UE von Interesse im Zusammenhang mit der Indikation und dem Wirkmechanismus von Sutimlimab

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Sicherheit (UE von Interesse) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], SAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
UE innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion ^b	6 (25,0)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	1 (4,2)
PT Cholelithiasis	1 (4,2)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (4,2)
PT Kältegefühl	1 (4,2)
SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,3)
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	2 (8,3)
SOC Gefäßerkrankungen	1 (4,2)
PT Luftembolie	1 (4,2)
SOC Untersuchungen	1 (4,2)
PT Blutdruck erhöht	1 (4,2)
Infektionen ^b	13 (54,2)
Infektion mit Schweregrad ≥ 3 ^c	2 (8,3)
PT Atemwegsinfektion	1 (4,2)
PT Streptokokkensepsis	1 (4,2)
Schwerwiegende Infektion	2 (8,3)
Thromboembolische Ereignisse	0
Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen	3 (12,5)
a: Die Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert.	

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
<p>b: Infektionen sind als UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen definiert. Die Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert.</p> <p>c: UE, bei denen die Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt fehlte, wurden den UE mit Schweregrad ≥ 3 zugeordnet.</p> <p>MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; PT: Preferred term; SAS: Safety analysis set; SOC: System organ class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Wie in Tabelle 4-61 dargestellt, trat bei 25,0 % der Patienten mindestens eine UE innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auf. Die UE, die innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Infusion auftraten, waren UE aus den SOC Leber- und Gallenerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Gefäßerkrankungen sowie Untersuchungen.

Infektionen (definiert als UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) traten bei 54,2 % der Patienten auf. Mindestens eine Infektion mit Schweregrad ≥ 3 sowie eine schwerwiegende Infektion trat bei 8,3 % der Patienten auf.

Thromboembolische Ereignisse traten bei keinem Patienten auf.

Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen traten bei 12,5 % der Patienten auf.

Die Messungen der Laborparameter zur Erfassung von SLE und anderen Autoimmunerkrankungen wurden beim Screening und am Behandlungsende (EOT) in Woche 26 durchgeführt. Bei keinem der Patienten in beiden Gruppen wurden Werte beobachtet, die auf eine neue bzw. auf Verschlechterung einer bereits bestehenden Autoimmunerkrankung hindeuten würden. Auch für SLE zeigten sich keinerlei diesbezügliche Sicherheitssignale.

Häufige UE getrennt nach SOC/PT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Sicherheit (UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], SAS)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
PT Anämie	2 (8,3)
PT Luftembolie	1 (4,2)
PT Arthralgie	1 (4,2)
PT Akute Cholezystitis	1 (4,2)
PT Stenose der Koronararterie	1 (4,2)
PT Gastrointestinalblutung	1 (4,2)
PT Leberkrebs	1 (4,2)
PT Entzündung	1 (4,2)
PT Parkinsonismus	1 (4,2)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
PT Atemwegsinfektion	1 (4,2)
PT Hautulkus	1 (4,2)
PT Streptokokkensepsis	1 (4,2)
PT Glaskörperblutung	1 (4,2)
PT Wundinfektion mit Staphylokokken	1 (4,2)
Die Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert. UE, bei denen die Einschätzung des Schweregrades durch den Prüfarzt fehlte, wurden den UE mit Schweregrad ≥ 3 zugeordnet. MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; PT: Preferred term; SAS: Safety analysis set; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Wie in Tabelle 4-62 dargestellt, traten u. a. UE mit Schweregrad ≥ 3 mit den PT Anämie, Luftembolie, Entzündung und Wundinfektion mit Staphylokokken auf.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Sicherheit (SUE getrennt nach SOC/PT) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CARDINAL [Part A], SAS).

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (8,3)
PT Anämie	1 (4,2)
PT Hämolytische Anämie	1 (4,2)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (8,3)
PT Atemwegsinfektion	1 (4,2)
PT Streptokokkensepsis	1 (4,2)
PT Wundinfektion durch Staphylokokken	1 (4,2)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (8,3)
PT Gastrointestinalblutung	1 (4,2)
PT Leistenbruch	1 (4,2)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (8,3)
PT Leberkrebs	1 (4,2)
PT Nierenzellkarzinom	1 (4,2)
SOC Herzerkrankungen	1 (4,2)
PT Stenose der Koronararterie	1 (4,2)
SOC Augenerkrankungen	1 (4,2)
PT Glaskörperblutung	1 (4,2)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (4,2)

CARDINAL (Part A)	Sutimlimab (N = 24)
PT Entzündung	1 (4,2)
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	1 (4,2)
PT Akute Cholezystitis	1 (4,2)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (4,2)
PT Arthralgie	1 (4,2)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (4,2)
PT Parkinsonismus	1 (4,2)

Die Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert.
 MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; PT: preferred term; SAS: Safety analysis set;
 SOC: System organ class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Wie in Tabelle 4-63 dargestellt, traten u. a. SUE aus den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) auf.

4.4.2.4 Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD nachgewiesen werden.

Bei Sutimlimab handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Sutimlimab hat am 15.11.2022 die Zulassung als *Orphan Drug* erhalten (9).

Für *Orphan Drugs* gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (3). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (5).

Gemäß 5. Kapitel Absatz 1.3 Anlage II.1 VerfO ist der Nachweis über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (4, 5). Der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sutimlimab im Anwendungsgebiet der CAD sind somit die beiden pivotalen Phase III-Studien CADENZA und CARDINAL zugrunde zu legen (44–47).

Die Studie CADENZA ist eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, parallele Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: In Part A der Studie wurden Patienten im

Verhältnis 1:1 entweder auf eine Behandlung über 26 Wochen mit Sutimlimab oder Placebo randomisiert. Im Rahmen der offenen Erweiterungsphase (Part B) der Studie konnten alle Patienten aus Part A übertreten, um eine Behandlung mit Sutimlimab zu erhalten. Part B der Studie diente der Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab.

Die Studie CADENZA entspricht dem Evidenzgrad Stufe 1b und hat demnach ein niedriges Verzerrungspotenzial; die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist als hoch einzustufen. Grundsätzlich lassen sich somit auf Basis der Studie CADENZA Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten. Da für *Orphan Drugs* keine Anforderung zur Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise besteht, wird jedoch auf eine formale Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene verzichtet.

Die Studie CARDINAL ist eine einarmige Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD. Die Studie umfasst zwei Teile: Eine Beobachtungsphase von 26 Wochen (Part A) sowie eine Erweiterungsphase (Part B) zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Dauerhaftigkeit des Therapieerfolgs von Sutimlimab.

In Tabelle 4-64 werden alle für die Gesamtaussage des Zusatznutzens von Sutimlimab relevanten Ergebnisse zusammengefasst. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (Abschnitt 4.4.2.3.3.1), Morbidität (Abschnitt 4.4.2.3.3.2), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Abschnitt 4.4.2.3.3.3) und Sicherheit (Abschnitt 4.4.2.3.3.4).

Tabelle 4-64: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Sutimlimab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CAD

	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen	Effekt	Zusatznutzen
Studie CADENZA, Part A, Woche 26			
<u>Mortalität</u>	Kein Todesfall	Kein Unterschied	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Morbidität</u>			
Therapieansprechen RR [95 %-KI]	4,85 [1,66; 14,19]	Vorteil	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
FACIT-Fatigue Skala LS-Mean des Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert Hedges'g Unterstützende Laborparameter: • Mittelwerte des Hämoglobinwertes • Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes	8,93 [4,00; 13,85], < 0,001 0,912 [0,2487; 1,5751]	Vorteil	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen	Effekt	Zusatznutzen
EQ-5D VAS LS-Mean des Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert	10,75 [-0,09; 21,60]; 0,052	Kein Unterschied	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> SF-12, PCS LS-Mean des Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert SF-12, MCS Behandlungsunterschieds, [95 %-KI], p-Wert PGIC* PGIS*	3,97 [-0,25; 8,20]; p=0,064 6,13 [-0,40; 12,67]; p=0,065 Positive Veränderung im Empfinden der gesamten Krankheitslast Positive Veränderung im Empfinden der <i>Fatigue</i> -Symptomlast	Kein Unterschied	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Sicherheit, n (%)*</u> UE gesamt UE mit Schweregrad $\geq 3b$ SUE UE, die zum Therapieabbruch führten UE von Interesse UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT SUE getrennt nach SOC/PT	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen	Kein Unterschied	Zusatznutzen nicht belegt
Studie CARDINAL, Part A, Woche 26			
<u>Mortalität</u>	Ein Todesfall. Die Todesursache wurde vom Prüfarzt als nicht mit Sutimlimab in Verbindung stehend eingestuft.	Kein Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<u>Morbidität</u> Therapieansprechen Anteil der Patienten mit Therapieansprechen, n/N (%)	13/24 (54,2)	Verbesserung gegenüber Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
FACIT-Fatigue Skala Mittelwert zu Baseline LS-Mean des Anstiegs gegenüber Baseline (MMRM) Unterstützende Laborparameter:	31,24 10,85	Verbesserung gegenüber Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen	Effekt	Zusatznutzen
<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwerte des Hämoglobinwertes • Mittelwerte des Gesamtbilirubinwertes • Mittelwerte der proinflammatorischen Interleukin-6-Werte <p>EQ-5D VAS Mittelwert zu Baseline 63,13 Mittlerer Anstieg gegenüber Baseline 16,75</p>		Kein relevanter Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>SF-12, PCS Mittelwert zu Baseline 39,12 Mittlerer Anstieg gegenüber Baseline zu Woche 26 5,37</p> <p>SF-12, MCS Mittelwert zu Baseline 48,74 Mittlerer Anstieg gegenüber Baseline zu Woche 26 4,37</p> <p>PGIC* Positive Veränderung im Empfinden der gesamten Krankheitslast</p> <p>PGIS* Positive Veränderung im Empfinden der <i>Fatigue</i>-Symptomlast</p>		Kein relevanter Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<p><u>Sicherheit, n (%)*</u> UE gesamt UE mit Schweregrad ≥ 3a SUE UE, die zum Therapieabbruch führten UE von Interesse UE mit Schweregrad ≥ 3 getrennt nach PT SUE getrennt nach SOC/PT</p>	Es wurden keine relevanten Sicherheitssignale beobachtet.	Kein relevanter Unterschied zu Baseline	Es wird kein Zusatznutzen abgeleitet.
<p>* Auf die Aufstellung der Einzeldaten wurde aufgrund der Übersichtlichkeit verzichtet. CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; EQ-5D VAS: EuroQol-5D visual analogue scale; FACIT: Functional assessment of chronic illness therapy; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; RR: Relatives Risiko</p>			

Studie CADENZA

In Bezug auf den Endpunkt Therapieansprechen zeigte sich in der Studie CADENZA ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sutimlimab gegenüber Placebo nach 26 Wochen

(RR [95 %-KI]: 4,85 [1,66; 14,19]). Bei 81,8 % (Sutimlimab-Arm) bzw. bei 80,0 % (Placebo-Arm) wurde bis Woche 26 keine EKT benötigt. Auch nach der Erweiterungsphase benötigten 78,9 % (Sutimlimab-Arm) bzw. 75,0 % (Placebo-Arm) keine EKT. Da es sich bei den Patienten in der Studie CADENZA um Patienten handelt, die in einem Zeitraum von 6 Monaten vor Studienbeginn bereits keine Transfusion benötigten, entspricht dies den Erwartungen. Somit kann ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Therapieansprechen abgeleitet werden (18).

Für Patienten mit CAD steht die Reduktion der lebens einschränkenden *Fatigue* im Vordergrund. Diese stellt ein schwerwiegendes krankheitstypisches Symptom im Bereich Morbidität dar.

Die FACIT-*Fatigue* Skala ist ein etabliertes, zuverlässiges und valides psychometrisches Instrument zur quantitativen Erfassung lebens einschränkender *Fatigue* (15). Unter Behandlung mit Sutimlimab konnte eine LS-Mean Veränderung gegenüber Baseline der FACIT-*Fatigue* Skala nach 26 Wochen um 10,83 Skaleneinheiten (95 % KI: 7,45; 14,22) erreicht werden, während im Placebo-Arm nur eine LS-Mean Veränderung von 1,91 Skaleneinheiten (95 % KI: -1,65; 5,46) beobachtet wurde. Der LS-Mean des Behandlungsunterschieds zeigte mit 8,93 Skaleneinheiten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$; 95 % KI: 4,0; 13,85) zugunsten von Sutimlimab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist klinisch relevant (Hedges'g [95 %-KI]: 0,912 [0,2487; 1,5751]) (16, 17, 19–24). Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt FACIT-*Fatigue* (18).

Die Ergebnisse der FACIT-*Fatigue* Skala werden durch die Auswertung der Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala, der mittleren Hb-Werte sowie der mittleren Gesamtbilirubinwerte gestützt.

- Die Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala zeigten unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins deutlich steigende Skaleneinheiten (Verbesserung). Die Werte stiegen bis Woche 17 kontinuierlich, um sich dann auf einem konstanten Niveau zu stabilisieren, das im gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 26 (Part A) erhalten blieb. Die FACIT-*Fatigue*-Skaleneinheiten in der Sutimlimab-Gruppe in Part A am EOT zeigten mit $M = 43,151$ und $SD = 6,964$ keinen signifikanten Unterschied zu denen einer bundesweit repräsentativen *Face-to-Face*-Haushaltsbefragung ($N = 2426$) der deutschen Allgemeinbevölkerung mit $M = 43,5$ und $SD = 8,3$ (Welch's t-Test $p = 0,83$) (53). Somit kann nicht nur von einer Verbesserung, sondern von einer Normalisierung der *Fatigue* (FACIT-*Fatigue* Skaleneinheiten) unter der Behandlung mit Sutimlimab gesprochen werden. Diese Werte blieben auch in der Erweiterungsphase stabil. Unter der Behandlung mit Placebo blieben die Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala hingegen auf einem ab Baseline konstant niedrigen Niveau mit nur geringfügigen Schwankungen. Nach Übertritt des Placebo-Arms in Part B der Studie und der damit verbundenen Umstellung auf eine Behandlung mit Sutimlimab, konnte auch in dieser Patientengruppe direkt nach Behandlungsbeginn eine deutliche Steigerung der Skaleneinheiten erzielt werden, die bis EOT stabil blieben.

- Die mittleren Hb-Werte, die als Marker der Anämie zu sehen sind, erzielten unter Sutimlimab ab Woche eins eine deutliche Steigerung (Verbesserung), die bis Woche 26 auf einem konstant hohen Niveau blieb. Diese Werte blieben auch in der Erweiterungsphase stabil. Unter der Behandlung mit Placebo blieben die Mittelwerte des Hb hingegen auf einem ab Baseline konstant niedrigen Niveau. Der mittlere Hb-Wert stieg nach Übertritt des Placebo-Arms in Part B und der damit verbundenen Behandlung mit Sutimlimab direkt nach Behandlungsbeginn deutlich an und blieb bis EOT stabil hoch.
- Die Mittelwerte des Gesamtbilirubins im Zeitverlauf dienen als Marker für das Ausmaß der CAD-typischen pathologischen extravasalen Hämolyse. Diese ist die Hauptursache für die Anämie bei CAD (siehe Modul 3.2.1). Bei den mittleren Gesamtbilirubinwerten zeigte sich unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins ein deutlicher Abfall (Verbesserung), der bis zu Woche 26 auf einem konstant niedrigen Niveau blieb. Dieses Niveau liegt deutlich unter dem oberen Grenzwert des Normalbereichs. In der Erweiterungsphase blieben diese Werte ebenfalls stabil. Unter der Behandlung mit Placebo hingegen blieb der Mittelwert des Gesamtbilirubins auf einem ab Baseline konstant hohen Niveau. Der mittlere Gesamtbilirubinwert in der Gruppe der Patienten, die zunächst mit Placebo behandelt wurden und in Part B der Studie auf eine Behandlung mit Sutimlimab umgestellt wurden, fiel direkt nach Behandlungsbeginn mit Sutimlimab deutlich ab und blieb bis EOT stabil niedrig. Diese Beobachtungen legen einen schnellen Stopp der pathologischen, komplementvermittelten, extravaskulären Hämolyse unter der Behandlung mit Sutimlimab nahe.

Sutimlimab hemmt den klassischen Komplementweg innerhalb der angeborenen bzw. unspezifischen Immunabwehr und wirkt sich somit positiv auf die pathologische Anämie bei CAD aus, was sich in den steigenden Hb-Werten (Maß für Anämie) und sinkendem Gesamtbilirubin (Maß für extravasale Hämolyse) zeigt. Die Wirkung von Sutimlimab auf die hämolytische Anämie korreliert somit mit einer spürbaren und somit patientenrelevanten Verbesserung bzw. Normalisierung der FACIT-*Fatigue* Scores.

In Bezug auf den Endpunkt EQ-5D VAS sowie die Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Studie CARDINAL

In der Studie CARDINAL konnte bei 13 von 24 Patienten (54,2 %) ein Therapieansprechen gezeigt werden. 70,8 % der Patienten hatten bis Woche 26 keine EKT erhalten. Auch nach der Erweiterungsphase konnte bei 68,2 % der Patienten eine EKT vermieden werden. In der Studie CARDINAL waren nur Patienten eingeschlossen, die in den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss eine EKT erhalten haben. Die Vermeidung von Transfusionen kann somit als langfristiger Therapieerfolg angesehen werden.

Lebenseinschränkende *Fatigue* bei CAD ist als schwerwiegendes Symptom im Bereich Morbidität zu bewerten. Durch die Behandlung mit Sutimlimab stiegen die mittleren

FACIT-F Skalenwerte von 31,24 zu Baseline auf 44,26 zu Woche 26 an. Der LS-Mean der Veränderung gegenüber Baseline zeigte einen Anstieg um 10,85 Punkte. Dies entspricht fast exakt den Werten gegenüber Baseline, die in der Studie CADENZA erhoben wurde (10,83 Skalenpunkte nach 26 Wochen). Es ist somit von ähnlichen Effekten in beiden Studien auszugehen.

Die Ergebnisse der FACIT-*Fatigue* Skala wurden durch die Auswertung der Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala, der mittleren Hb-Werte, der mittleren Gesamtbilirubinwerte sowie den IL-6-Werten gestützt.

- Die Mittelwerte der FACIT-*Fatigue* Skala zeigten unter der Behandlung mit Sutimlimab ab Woche eins eine deutliche Steigerung (Verbesserung). Die Werte stiegen kontinuierlich bis Woche fünf, um sich dann auf einem konstanten Niveau zu stabilisieren, das im gesamten Beobachtungszeitraum bis Woche 26 erhalten blieb. Diese Werte blieben auch in der Erweiterungsphase stabil.
- Die mittleren Hb-Werte, die als Marker der Anämie zu sehen sind, erzielten unter Sutimlimab ab Woche eins eine deutliche Steigerung (Verbesserung) und blieben bis Woche 26 auf einem konstant hohen Niveau. Diese Werte blieben auch in der Erweiterungsphase stabil.
- Die Mittelwerte des Gesamtbilirubins im Zeitverlauf dienen als Marker für das Ausmaß der CAD-typischen pathologischen extravasalen Hämolyse. Diese ist die Hauptursache für die Anämie bei CAD (siehe Modul 3.2.1). Die Mittelwerte des Gesamtbilirubins fielen bereits nach einer Behandlung von Sutimlimab über eine Woche deutlich ab (Verbesserung). Dieses niedrige Niveau konnte konstant bis Woche 26 und über die Erweiterungsphase hinweg aufrechterhalten bleiben. Diese Beobachtungen reflektieren bei den CAD-Patienten in CARDINAL Part A und Part B einen schnellen Stopp der pathologischen, komplementvermittelten, extravasale Hämolyse unter der Behandlung mit Sutimlimab.
- Der Rückgang des entzündlichen Krankheitsgeschehens wurde mittels der Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-6 gezeigt. Die Konzentration von IL-6 (mittlere IL6-Wert) sank von Baseline stetig ab. Bereits nach einer Woche zeigte sich ein Absinken des Wertes. Ab der dritten Behandlungswoche war IL-6 auf mehr als die Hälfte des Baselinewerts abgesunken. Diesem IL-6-Zeitverlauf folgte konsistent antiproportional die FACIT-*Fatigue*-Skalenpunkte. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die komplementvermittelten Entzündungsprozesse neben der krankheitstypischen Anämie zusätzlich zur *Fatigue*-Symptomatik bei CAD-Patienten beitragen und durch Sutimlimab gehemmt werden.

Sutimlimab hemmt den klassischen Komplementweg innerhalb der angeborenen bzw. unspezifischen Immunabwehr und wirkt sich somit positiv auf die pathologische Anämie bei CAD aus, was sich in den steigenden Hb-Werten (Maß für Anämie), sinkendem Gesamtbilirubin (Maß für extravasale Hämolyse) und sinkenden IL6-Werten (Maß für

proinflammatorische Zytokin-Ausschüttung) zeigt. Die Wirkung von Sutimlimab auf die hämolytische Anämie korreliert somit mit einer spürbaren und daher patientenrelevanten Verbesserung des FACIT-*Fatigue* Scores.

In Bezug auf den Endpunkt EQ-5D VAS sowie die Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit konnte eine positive Veränderung gegenüber Baseline festgestellt werden.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie CARDINAL in Bezug auf die Veränderung zu Baseline im Vergleich zur Studie CADENZA gleichgerichtete und in der Größenordnung vergleichbare Effekte aufzeigen.

Fazit zum Zusatznutzen

Patienten mit CAD vom Schweregrad keine oder milde Symptome, d. h. mit kompensierter Hämolyse bzw. leichter Anämie und erträglicher chronischer Müdigkeit, wird eine *Watch-and-Wait*-Strategie empfohlen. Bei Patienten mit hämolytischer Anämie und wesentlich beeinträchtigenden Symptomen muss jedoch ursächlich interveniert werden. Für diese Patienten stand bisher weltweit keine zugelassene Therapie zur Verfügung. Daher besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf (*high unmet medical need*) bei CAD.

Off-Label wurde bisher zumeist mit Rituximab ± Zytostatikum behandelt. Die Therapie mit Rituximab ± Zytostatikum hat allerdings den Nachteil eines relativ langsamen Wirkungseintritts von durchschnittlich 1,5 Monaten (55). Zusätzlich lässt die Wirkung nach jedem Zyklus nach. Die Patienten können trotz Behandlung mit Rituximab ± Zytostatikum abhängig von EKT bleiben (56). In Notfallsituationen und nur in Einzelfällen kann auf Plasmapherese zurückgegriffen werden. Diese hält jedoch nur kurz an (57–61). Darüber hinaus wird für Notfallsituationen die Behandlung mit Eculizumab erwähnt (60, 62, 63). Aufgrund des Wirkmechanismus spricht Eculizumab nur die intravasale Hämolyse (*drug target* ist C5 des Komplementsystems; siehe Modul 3, Abschnitt 3.2) jedoch nicht die extravasale Hämolyse an. Da die extravasale Hämolyse bei CAD sehr deutlich vorherrscht, wird C5 des Komplementsystems nicht als optimales *drug target* bei CAD angesehen (63).

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

Primäres Ziel bei der Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD ist die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie zu stoppen. Dies sollte optimalerweise schnell und anhaltend erfolgen. Des Weiteren sollte die EKT aufgrund des Nebenwirkungsprofils vermieden oder zumindest reduziert werden. Ein schwerwiegendes Symptom der CAD ist die *Fatigue*. Diese wird ausgelöst durch die Anämie und die erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Sutimlimab stoppt die hämolytische Anämie (Hb-Wert, Gesamtbilirubin) und reduziert proinflammatorische Zytokine – diese Verbesserungen korrelieren mit einer spürbaren Verbesserung bzw. Normalisierung der FACIT-*Fatigue* Scores.

Der therapeutische Bedarf bei CAD wird durch den zu bewertenden innovativen monoklonalen Antikörper Sutimlimab optimal 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 fälschlicherweise erfolgte Opsonierung der betroffenen Erythrozyten und somit ihre Zerstörung vorwiegend in der Leber verhindert (extravasale Hämolyse). So wird die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie gestoppt und damit dem Körper die Wiederherstellung normaler Hb-Werte ermöglicht. Somit können EKT vermieden bzw. stark reduziert werden. Durch die Hemmung des klassischen Komplementwegs reduziert Sutimlimab überdies die krankhaft erhöhte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Sutimlimab stoppt somit die beiden Hauptursachen der oft lebens einschränkenden chronischen *Fatigue*: sowohl die Anämie als auch die pathologisch erhöhten proinflammatorischen Zytokine.

Die Behandlung mit Sutimlimab bei CAD führt zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome und spürbaren Linderung der Erkrankung. Zudem werden relevante schwerwiegende Nebenwirkungen durch off-label Therapien oder EKT vermieden oder reduziert. In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudien von Sutimlimab ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit hämolytischer Anämie bei CAD	Beträchtlicher Zusatznutzen
CAD: Kälteagglutinin-Krankheit	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen

indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report Enjaymo® Sutimlimab; 2022 [Stand: 18.11.2022]. Verfügbar unter:

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/enjaymo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.

3. 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/sgb_5/_35a.html.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards; 2021 [Stand: 04.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.
5. 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.
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340(k. A.):c332. doi: 10.1136/bmj.c332.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3):361–6. doi: 10.2105/ajph.94.3.361.
8. 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.
9. 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.
10. ClinicalTrials.gov NCT03347422. A Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 (Sutimlimab) in Participants With Primary Cold Agglutinin Disease Without A Recent History of Blood Transfusion (Cadenza): Bioverativ, a SANOFI company; (2022) [Stand: 20.07.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03347422>.
11. ClinicalTrials.gov NCT03347396. A Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 (Sutimlimab) in Participants With Primary Cold Agglutinin Disease Who Have a Recent History of Blood Transfusion (Cardinal Study): Bioverativ, a SANOFI company; (2022) [Stand: 16.11.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03347396>.

12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); 2019 [Stand: 11.05.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
13. Albanese BJ, Preston TJ, Capron DW, McTeague L. Diminished responses to external threat as a possible link between chronic/severe posttraumatic stress disorder and suicide. *Psychol Trauma* 2021; 13(7):783–92. doi: 10.1037/tra0001104.
14. G-BA. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO.; Wirkstoff: Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome); 2020 [Stand: 13.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3868/2020-08-01_Nutzenbewertung_G-BA_Luspatercept_D-561.pdf.
15. Kosinski M, Gajria K, Fernandes AW, Cella D. Qualitative validation of the FACIT-fatigue scale in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22(5):422–30. doi: 10.1177/0961203313476360.
16. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5):811–9.
17. Lai J-S, Beaumont JL, Ogale S, Brunetta P, Cella D. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale in patients with moderately to severely active systemic lupus erythematosus, participating in a clinical trial. *J Rheumatol* 2011; 38(4):672–9. doi: 10.3899/jrheum.100799.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden: Version 6.1; 2022 [Stand: 03.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
19. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 24(6):547–61. doi: 10.1016/S0885-3924(02)00529-8.
20. Wyrwich KW. Minimal important difference thresholds and the standard error of measurement: is there a connection? *J Biopharm Stat* 2004; 14(1):97–110. doi: 10.1081/BIP-120028508.
21. Goligher EC, Pouchot J, Brant R, Kherani RB, Aviña-Zubieta JA, Lacaille D et al. Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; 35(4):635–42.

22. Pouchot J, Kherani RB, Brant R, Lacaille D, Lehman AJ, Ensworth S et al. Determination of the minimal clinically important difference for seven fatigue measures in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(7):705–13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.016.
23. Nordin Å, Taft C, Lundgren-Nilsson Å, Dencker A. Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures-a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16(1):1–16. doi: 10.1186/s12874-016-0167-6.
24. Hill QA, Röth A, Jilma B, Broome CM, Berentsen S, Rizio AA, Hrsg. Clinically important change in FACIT-Fatigue score for patients with cold agglutinin disease: an analysis using the phase 3 clinically important change in FACIT-Fatigue score for patients with cold agglutinin disease: an analysis using the phase 3 Cardinal and Cadenza studies: Abstract EP1179: EHA Library; 2021.
25. Eichner ER. Perennial questions: on fatigue, on iron, and on anemia. *Curr Sports Med Rep* 2012; 11(6):274–5. doi: 10.1249/JSR.0b013e318272bbe0.
26. Storjord E, Dahl JA, Landsem A, Fure H, Ludviksen JK, Goldbeck-Wood S et al. Systemic inflammation in acute intermittent porphyria: a case-control study. *Clin Exp Immunol* 2017; 187(3):466–79. doi: 10.1111/cei.12899.
27. Cofield R, Kukreja A, Bedard K, Yan Y, Mickle AP, Ogawa M et al. Eculizumab reduces complement activation, inflammation, endothelial damage, thrombosis, and renal injury markers in aHUS. *Blood* 2015; 125(21):3253–62. doi: 10.1182/blood-2014-09-600411.
28. 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.
29. 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.
30. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67(5):446–57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033.
31. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5(1):1–8. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
32. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36(5):551–9. doi: 10.1093/rheumatology/36.5.551.
33. Drixler K, Morfeld M, Glaesmer H, Brähler E, Wirtz MA. Validierung der Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels des Short-Form-Health-Survey-12 (SF-12 Version 2.0) in einer deutschen Normstichprobe. *Z Psychosom Med Psychother* 2020; 66(3):272–86. doi: 10.13109/zptm.2020.66.3.272.

34. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):1171–8. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00109-7.
35. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nintedanib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze).; 2019 [Stand: 06.07.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6058/2019-10-17_AM-RL-XII_Nintedanib_D-450_TrG.pdf.
36. G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A Stand: 30.11.2020 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen Dapagliflozin (Forxiga® 5 und 10 mg Filmtabletten); 2019 [Stand: 06.07.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6010/2019-09-19_AM-RL-XII_Galcanezumab_D-445_TrG.pdf.
37. Sachs B, Merk HF. Akute Überempfindlichkeitsreaktionen auf monoklonale Antikörper zur zielgerichteten Therapie. *Hautarzt* 2018; 69(4):268–77. doi: 10.1007/s00105-018-4142-5.
38. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med* 2013; 126(4):342–8. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.09.014.
39. 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.
40. Cochrane Collaboration, Deeks JJ, Higgins J. Statistical algorithms in Review Manager 5; 2010 [Stand: 24.05.2022]. Verfügbar unter: <https://training.cochrane.org/handbook/current/statistical-methods-revman5>.
41. Boschloo RD. Raised conditional level of significance for the 2×2 -table when testing the equality of two probabilities. *Statistica Neerland* 1970; 24(1):1–9. doi: 10.1111/j.1467-9574.1970.tb00104.x.
42. Lydersen S, Fagerland MW, Laake P. Recommended tests for association in 2×2 tables. *Stat Med* 2009; 28(7):1159–75. doi: 10.1002/sim.3531.
43. Mehrotra DV, Chan ISF, Berger RL. A cautionary note on exact unconditional inference for a difference between two independent binomial proportions. *Biometrics* 2003; 59(2):441–50. doi: 10.1111/1541-0420.00051.
44. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. CARDINAL Part A: Studienbericht; 2019.
45. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. CARDINAL Part B: Studienbericht; 2022.
46. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. CADENZA Part A: Studienbericht; 2021.

47. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. CADENZA Part B: Studienbericht; 2022.
48. EudraCT 2017-003539-12. A Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 (Sutimlimab) in Participants With Primary Cold Agglutinin Disease Without A Recent History of Blood Transfusion (Cadenza): Bioverativ, a SANOFI company; 2022 [Stand: 20.07.2022]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003539-12/BE#B>.
49. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: Results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood* 2022; 140(9):980–91. doi: 10.1182/blood.2021014955.
50. EudraCT 2017-003538-10. A Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 (Sutimlimab) in Participants With Primary Cold Agglutinin Disease Who Have a Recent History of Blood Transfusion (Cardinal Study): Bioverativ, a SANOFI company; 2022 [Stand: 20.07.2022]. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003538-10/BE>.
51. Roth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M et al. Complement C1s inhibition with sutimlimab results in durable response in cold agglutinin disease: CARDINAL study 1-year interim follow-up results. *Haematologica* 2022; 107(7):1698–702. doi: 10.3324/haematol.2021.279812.
52. 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.
53. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health* 2018; 21(11):1313–21. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.013.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood* 2021; 137(10):1295–303. doi: 10.1182/blood.2019003809.
62. 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.
63. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CADENZA (NCT03347422)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
		<p>CADENZA Study: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 in Patients with Primary Cold Agglutinin Disease <u>Without</u> a Recent History of Blood Transfusion</p> <p>CADENZA ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, multizentrische Studie an Patienten mit primärer Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) ohne Erythrozyten-Transfusion (EKT) in der jüngeren Krankengeschichte, d.h. ≤ 1 Transfusion im letzten Jahr und keine Transfusion in den letzten 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie.</p> <p>Die Patienten, die für diese Studie in Frage kamen, erhielten entweder das Studienmedikament Sutimlimab (BIVV009) oder Placebo und wurden in Part A 6 Monate (26 Wochen) lang auf Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit untersucht. Nach Abschluss des ersten 6-monatigen Behandlungszeitraums (Part A) begann für die Patienten die offene Verlängerungsphase (Part B), in der sie Sutimlimab (BIVV009) erhielten, um die Arzneimittelsicherheit und Nachhaltigkeit des Ansprechens zu untersuchen. Für den Zulassungsantrag wurde eine Interimsanalyse der Arzneimittelsicherheits- und Wirksamkeitsdaten durchgeführt, nachdem alle Patienten den doppelblinden Behandlungszeitraum (Part A) abgeschlossen hatten. Die offene Verlängerungsstudie (Part B) lief ein Jahr lang, nachdem der letzte Patient Part A der Studie beendet hatte (LPO).</p>
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>CADENZA Part A</u></p> <p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das primäre Ziel von Part A war festzustellen, ob die Verabreichung von Sutimlimab (BIVV009) zu einem Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dL führt und ob EKT vermieden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden können bei Patienten mit primärer CAD ohne EKT in der jüngeren Krankengeschichte.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Wirkung von Sutimlimab (BIVV009) auf klinische Events und Laborparameter für Hämolyse und Anämie bei Patienten mit primärer CAD, • Bewertung der Wirkung von Sutimlimab (BIVV009) auf spezifische Komplikationen von CAD (Akrozyanosen, Raynaud-Syndrom, Hämoglobinurie und Thromboembolien), • Bewertung der Wirkung von Sutimlimab (BIVV009) auf die Lebensqualität (QoL) bei Patienten mit primärer CAD. <p>Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der allgemeinen Arzneimittelsicherheit und Verträglichkeit von Sutimlimab (BIVV009) bei Patienten mit primärer CAD, • Der Wirkmechanismus Sutimlimabs beruht auf Komplementsystemhemmung. Aufgrund entsprechender theoretischer Überlegungen muss daher ein besonderes Augenmerk auf Infektionen mit bekapselten Bakterien und auf die Entwicklung von Systemischem Lupus erythematodes (SLE) gelegt werden. Das Auftreten von Infektionen mit Schweregrad ≥ 3 sowie SLE-Biomarker wurden daher als wichtige Sicherheitsendpunkte untersucht. <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirkung von Sutimlimab (BIVV009) auf bestimmte krankheitsbezogene Biomarker bei Patienten mit primärer CAD, • Bewertung der Pharmakokinetik von Sutimlimab (BIVV009), • Bewertung der Immunogenität von Sutimlimab (BIVV009). <p><u>CADENZA Part B</u></p> <p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das primäre Ziel von Part B war die Bewertung der langfristigen Arzneimittelsicherheit und Verträglichkeit von Sutimlimab (BIVV009) bei Patienten mit primärer CAD. <p>Sekundäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das sekundäre Ziel von Part B war die Untersuchung der Nachhaltigkeit des Ansprechens während Langzeitbehandlung mit Sutimlimab (BIVV009) bei Patienten mit primärer CAD. <p>Exploratives Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Arzneimittelsicherheit und der Patientenzufriedenheit von Heiminfusionen mit Sutimlimab (BIVV009) bei einer Untergruppe von Patienten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beschreibung der Sicherheit von unverdünnten Infusionen mit Sutimlimab (BIVV009), • Bewertung der Immunogenität von Sutimlimab (BIVV009).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Design: randomisiert, aktivkontrolliert, parallel</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch, international, Phase III</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zuteilung: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) • Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer • Verblindung: doppelblindes Studiendesign (Prüfarzt/Sponsor, Studienteilnehmer) <p>Studienzeitplan: Nach einer initialen Screening/ Beobachtungsphase von 6 Wochen, betrug die Gesamtdauer von Part A nach Randomisierung 26 Wochen.</p> <p>Nach Abschluss von Part A wurden die Patienten in die <i>open label</i> Erweiterungsphase Part B übernommen, um die langfristige Arzneimittelsicherheit und Nachhaltigkeit des Ansprechens auf Sutimlimab zu untersuchen. In Part B erhielten sämtliche Patienten Sutimlimab und niemand mehr Placebo. Die geplante Laufzeit von Part B betrug mindestens ein Jahr, nachdem der letzte Patient Part A abgeschlossen hatte (LPO). Die tatsächliche Studiendauer von CADENZA Part B betrug im Durchschnitt $M = 73,1$ Wochen ($SD = 35,96$ Wochen).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-Kriterien), mit Begründung	<p>Das originale Studienprotokoll stammt vom 24. August 2017. Es erfuhr 12 Versionsänderung bis zur endgültigen Version 7 vom 7. Juli 2020. Version 7 enthält signifikante Änderungen des Studienprotokolls gegenüber Version 6, die als „wesentliche Änderung“ angesehen werden nach den Kriterien des Artikel 10(a) der Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates der Europäischen Union.</p> <p>Die Hauptgründe für die Änderungen in Version 7 sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der Anforderungen an die Herz-Kreislauf-Reanimationsausrüstung bei Heiminfusionsvisiten in Ländern, die bereits für die Teilstudie zur Heiminfusion identifiziert wurden (USA, Niederlande, Norwegen, Frankreich, Italien, Österreich, Deutschland und Spanien), da das Risiko für das Auftreten von Notfallsituationen während der Infusionen zu Hause minimiert wurde. Dies wurde sichergestellt, indem nur Patienten ohne eine vorangehende Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Studienmedikament aufgenommen wurden und die Durchführung durch Personal gewährleistet wurde, das in grundlegenden Wiederbelebungstechniken geschult war. • Einführung der Option von Infusionen mit unverdünnter Lösung von Sutimlimab (BIVV009) bei einer Untergruppe von Patienten in Part B der Studie, • Klärung der Reihenfolge der Bewertungen nach der Verabreichung des Studienmedikaments,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klärung der Maßnahmen, die im Falle von allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf das Studienmedikament durchzuführen sind. <p>Der originale statistische Analyseplan (SAP) stammt vom 7. Juli 2020. Er wurde am 2. Oktober 2020 nach einem FDA Feedback aktualisiert: Der für den Primären Endpunkt vorgesehene <i>Fisher's exact test</i> wurde ersetzt durch den Cochran-Mantel-Haenszel Test (CMH) für stratifizierte bzw. gematchte kategoriale Daten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene männliche und weibliche Patienten, beim Screening ≥ 18 Jahre, 2. Körpergewicht ≥ 39 kg beim Screening, 3. Bestätigte Diagnose einer primären CAD auf der Grundlage der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a) Chronische Hämolyse, b) Polyspezifischer direkter Antihuman-Globulintest (DAT) positiv, c) Monospezifischer DAT deutlich positiv auf C3d, d) Kälteagglutinin-Titer ≥ 64 bei 4°C, e) IgG DAT $\leq 1+$, und f) keine offenkundige maligne Erkrankung. 4. Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dL, 5. Bilirubinwert oberhalb des Normbereichs, auch bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, 6. Ferritinwerte oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs. Die gleichzeitige Behandlung mit Eisenergänzungspräparaten war zulässig, wenn der Patient in den vorangegangenen 4 Wochen auf eine stabile Dosis eingestellt war. 7. Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden CAD-bezogenen Anzeichen oder Symptome innerhalb der 3 Monate des Screenings: <ol style="list-style-type: none"> a) Symptomatische Anämie, definiert über: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Müdigkeit/<i>Fatigue</i>, ▪ Schwächegefühl, ▪ Kurzatmigkeit, ▪ Herzklopfen, schneller Herzschlag, ▪ Benommenheit und/oder ▪ Schmerzen in der Brust. b) Akrozyanosen, c) Raynaud-Syndrom, d) Hämoglobinurie, e) Behindernde Kreislaufsymptome, und/oder f) Schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Event (einschließlich Thrombosen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Knochenmarksbiopsie innerhalb von 6 Monaten des Screenings ohne erkennbare Anzeichen einer lymphoproliferativen Erkrankung oder einer anderen hämatologischen Malignität. Eine zusätzliche Knochenmarksbiopsie war erforderlich, wenn das vorherige Knochenmark vom Sponsor als ungeeignet für die Analyse erachtet wurde.</p> <p>9. Dokumentierte Impfungen gegen bekapselte bakterielle Krankheitserreger (<i>Neisseria meningitidis</i>, einschließlich Meningokokken der Serogruppe B, <i>Haemophilus influenzae</i>, sofern verfügbar, und <i>Streptococcus pneumoniae</i>) innerhalb von 5 Jahren vor der Aufnahme in die Studie,</p> <p>10. Die Patienten mussten bereit sein, EKT zu erhalten, wenn sie hierfür die Eignungskriterien während des Behandlungszeitraums der Studie erfüllten. Patienten, die in der jüngeren Vergangenheit keine Transfusionen erhalten hatten, weil sie diese verweigerten, konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, wenn sie nicht zustimmten, bei Bedarf Bluttransfusionen zu erhalten.</p> <p>11. Ausreichender intravenöser (IV)-Zugang,</p> <p>12. Patientinnen mussten sich in der Post-Menopause befinden oder chirurgisch steril sein oder sich ≥ 3 Monate vor dem Screening verpflichtet haben, während der gesamten Studie und bis 9 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikaments dieselben hochwirksamen Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden.</p> <p>13. Männer mussten mindestens 90 Tage lang chirurgisch steril sein oder, wenn sie mit weiblichen Partnern im gebärfähigen Alter sexuell aktiv waren, zustimmen, ab Tag 0 bis 9 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikaments hochwirksame Empfängnisverhütungsmittel anzuwenden.</p> <p>14. Die Patienten mussten fähig sein, eine informierte Einwilligungserklärung zu verstehen und zu unterzeichnen.</p> <p>15. Die Patienten mussten in der Lage sein, die Anforderungen der Studie zu erfüllen und die gesamte Abfolge der im Studienprotokoll festgelegten Verfahren zu absolvieren.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Kälteagglutinin-Syndrom als Folge einer Infektion, einer rheumatologischen Erkrankung oder einer aktiven hämatologischen Malignität,</p> <p>2. EKT in der Vorgeschichte innerhalb von 6 Monaten des Screenings oder mehr als eine EKT in der Vorgeschichte innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening,</p> <p>3. Klinisch relevante Infektion jeglicher Art innerhalb des Monats vor der Aufnahme in die Studie (z. B. aktive Hepatitis C, Pneumonie),</p> <p>4. Klinische Diagnose eines Systemischen Lupus erythematodes (SLE) oder einer anderen Autoimmunerkrankung mit Nachweis antinukleärer Antikörper beim Screening. Antinukleäre Antikörper (ANA) über längerer Dauer ohne damit verbundene klinische Symptome wurden im Rahmen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der bestätigenden Überprüfung der Eignung des Patienten von Fall zu Fall beurteilt,</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Positive Hepatitis-Labortests (einschließlich Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/oder Hepatitis-C-Virus-Antikörper) vor oder beim Screening, 6. Positiver Test auf Antikörper gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV) beim Screening, 7. Behandlung mit Rituximab-Monotherapie innerhalb von 3 Monaten oder Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder anderen zytotoxischen Medikamenten) innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, 8. Gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden mit Ausnahme einer stabilen Tagesdosis von ≤ 10 mg/Tag Prednison-Äquivalenten in den letzten 3 Monaten, 9. Erythropoetinmangel. Eine gleichzeitige Behandlung mit Erythropoetin war zulässig, wenn der Patient in den letzten 3 Monaten auf eine stabile Dosis eingestellt war. 10. Gleichzeitige Einnahme von Eisenergänzungsmitteln, es sei denn, der Patient war seit mindestens 4 Wochen auf eine stabile Dosis eingestellt, 11. Klinisch bedeutsame medizinische Vorgeschichte oder andauernde chronische Erkrankungen zum/während des Screenings, die die Sicherheit des Patienten gefährden oder die Qualität, der aus seiner Teilnahme an dieser Studie gewonnenen Daten beeinträchtigen würden (vom Prüfer [oder Beauftragten] entschieden), 12. Gleichzeitige Behandlung mit anderen experimentellen Arzneimitteln oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Behandlungsbeginn, je nachdem, welcher der längere Zeitraum war, 13. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen Sutimlimab oder anderen Bestandteilen des Prüfpräparats.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Weltweit 27 Studienzentren in 13 Ländern</u> Zentren in Österreich, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Norwegen, Spanien, den Niederlanden, dem Vereinigten Königreich, Japan, Australien, Kanada und den Vereinigten Staaten</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Darreichungsform Sutimlimab-Präparat</u> Sterile Lösung zur intravenösen Infusion mit 50 mg/ml Sutimlimab in 10 mM Natriumphosphatpuffer, 140 mM NaCl, 0,02 % Polysorbat 80 (Tween-80), und Wasser für Injektionszwecke in Durchstechflaschen. Lagerbedingung: Lichtgeschützt bei 2 °C bis 8 °C unmittelbar bis vor der Applikation.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Darreichungsform Placebo-Präparat</u></p> <p>Das Placebo bestand aus einer sterilen, nicht-pyrogenen, isotonischen wässrigen Lösung mit 10 mM Natriumphosphat-Puffer, 140 mM NaCl, 0,02 % Polysorbat 80 (Tween-80) und Wasser für Injektionszwecke, pH 6,1, in Durchstechflaschen. Das Placebo enthielt also dieselben Hilfsstoffe wie das Originalpräparat, lediglich der monoklonale therapeutische Antikörper Sutimlimab fehlte.</p> <p><u>Dosisfindung Sutimlimab</u></p> <p>Das in der CADENZA-Studie verwendete Dosierungsschema basierte auf dem Populations-PK-Modell (popPK), das aus den Daten der vorangegangenen Studien BIVV009-01 (Teil A/B/C) und BIVV009-02 konstruiert wurde. Davon ausgehend wurde angenommen, dass mit einer Dosis von 6,5 oder 7,5 g (jeweils bezogen auf ein Körpergewicht < 75 bzw. ≥ 75 kg) gewährleistet ist, dass bei < 6.2 % (90 % KI; 2,0 bis 12.0 %) der Patienten Sutimlimabkonzentrationen von < 100 µg/mL erreicht werden. Dies wurde als notwendige Minimalkonzentration angesehen, um die Hemmung des klassischen Komplementwegs über die gesamten Zeiträume der Dosisintervalle dauerhaft aufrechtzuerhalten zu können.</p> <p><u>Dosierungsschema Sutimlimab</u></p> <p>Sutimlimab wird intravenös als 6,5 g-Dosis (bei < 75 kg Baseline-Körpergewicht) oder 7,5 g (bei ≥ 75 kg) mittels Infusionspumpe in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung über einen Zeitraum von etwa 60 Minuten gegeben; Einzeldosis an Tag 0 und Tag 7, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeweils alle folgenden 14 Tage. Eine Subgruppe erhielt die Sutimlimab-Originallösung, ohne weitere Verdünnung in physiologischer Kochsalzlösung.</p> <p><u>Erlaubte Erythrozytentransfusionen</u></p> <p>Wenn trotz der Behandlung mit Sutimlimab eine der folgenden Kriterien erfüllt war, sollten die Patienten eine EKT erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Wert < 9 g/dL, und der Patient war symptomatisch • Hb-wert < 7 g/dL, und der Patient war symptomlos
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>CADENZA Part A</u></p> <p>Primäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Um als Responder zu gelten, mussten die drei folgenden Kriterien des primären zusammengesetzten Endpunktes in Part A erfüllt sein: <ol style="list-style-type: none"> 1. Führte die Verabreichung von Sutimlimab (BIVV009) zu einem Anstieg der Hb-Werte um ≥ 1,5 g/dL? 2. Konnten EKT bei Patienten mit primärer CAD (die zuvor keine Transfusion in der jüngeren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankengeschichte benötigt hatten) innerhalb der Woche 5 bis Woche 26 (EOT) vermieden werden?</p> <p>3. Erhielt der Patient - abgesehen von denen per Protokoll erlaubten - zwischen Woche 5 bis Woche 26 (EOT) keine zusätzlichen Behandlungen gegen CAD?</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der Hb-Werte zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung (Mittelwert über Woche 23, 25 und 26) vs. Baseline, • Mittlere Veränderung der Bilirubinwerte zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung vs. Baseline (exkl. Patienten mit Gilbert-Syndrom), • Mittlere Veränderung der QoL gemessen über die FACIT-Skala (<i>Functional assessment of chronic illness therapy</i>) für <i>Fatigue</i> zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung vs. Baseline, • Mittlere Veränderung der Laktatdehydrogenase (LDH)-Werte zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung vs. Baseline, • Inzidenz symptomatischer Anämie zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung, • Inzidenz spezifischer Komplikationen der CAD (Akrozyanosen, Raynaud-Syndrom, Hämoglobinurie und Thromboembolien) bis zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung. <p>Arzneimittelsicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von <i>treatment emergent adverse events</i> (TEAE) und <i>treatment emergent serious adverse events</i> (TESAE), • Veränderung bzgl. Baseline in den Klinischen Labortests, • Veränderung bzgl. Baseline in den Laborparametern für SLE, • Veränderung bzgl. Baseline in den Vitalzeichen, • Veränderung bzgl. Baseline in den Elektrokardiogramm (EKG)-Parametern, • Veränderung vs. Baseline in den Befunden der körperlichen Untersuchungen, • Inzidenz von Infektionen mit Schweregrad ≥ 3 (d.h. Notwendigkeit von IV Antibiotikagabe), <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der QoL gemessen mit dem fünfstufigen EuroQol-Fünf-Dimensionen-Fragebogen (EQ-5D-5L) und mit dem 12-Item-Kurzfragebogen (SF-12) zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung vs. Baseline,

		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem Hb-Wert von ≥ 12 g/dL zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung, • Inzidenz von thromboembolischen Events nach den ersten 5 Wochen der Verabreichung des Studienmedikaments. • Mediane Zeit bis zur Normalisierung der Bilirubinwerte, • Mediane Zeit bis zur Normalisierung der LDH-Werte, • Mediane Zeit bis zur Normalisierung der Haptoglobin-Werte, • Mediane Zeit bis zu einem Hb-Wert von ≥ 12 g/dL, • Anteil der Patienten, bei denen sich die Haptoglobinwerte zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung normalisiert hatten, • Anteil der Patienten, bei denen sich die Bilirubinwerte zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung normalisiert hatten, • Anteil der Patienten mit abnormalen LDH-Werten zu Beginn der Behandlung, bei denen sich der LDH-Wert zum Zeitpunkt der Behandlung normalisiert hatte, • <i>Patient's global impression of change</i> (PGIC) zur Beurteilung der von den Patienten wahrgenommenen Veränderungen der CAD-Krankheitslast am EOT, • <i>Patient's global impression of [fatigue] severity</i> (PGIS) zur Beurteilung der von den Patienten wahrgenommenen Veränderungen der <i>Fatigue</i> am EOT, • Inzidenz von behindernden Kreislaufsymptomen zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung, • Gesamtinanspruchnahme von medizinischen Leistungen zum EOT-Zeitpunkt, • Krankheitsbezogene Biomarker im Serum, • Inzidenz hämolytischer Durchbrüche bis zum EOT in Woche 26, definiert als schneller Abfall der Hb-Werte ≥ 2 g/dL in Verbindung mit einem Anstieg von LDH/Bilirubin und/oder einer Abnahme des Haptoglobins seit dem letzten planmäßigen Besuch, • Inzidenz von thromboembolischen Events. <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • An den Tagen 7, 21, 35, 49, 63, 77, 91, 105, 119, 133, 147, 161 und 175 wurden erhoben: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kurze körperliche Untersuchung, ○ Vitalzeichen (Blutdruck in Rückenlage, Pulsfrequenz, Atemfrequenz, orale Körpertemperatur), ○ Hämatologielabortests, ○ Klinische Chemielabortests, ○ Antikörper gegen Sutimlimab, ○ Blutproben für Pharmakokinetik und -dynamik, ○ Benötigte EKT und Begleitmedikamente, ○ Erlebte <i>Adverse events</i> (AEs), ○ <i>FACIT-Fatigue</i> Psychometrie, • 12-Kanal-Elektrokardiogramm und Labortests krankheitsbezogene Biomarker: nur an Tag 91,
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Nutzung von medizinischen Leistungen: an den Tagen 21, 49, 77, 105, 133 und 161, • Psychometrie PGIS, PGIC, SF-12: an den Tagen 35, 77 und 119, • Psychometrie EQ-5D-5L: an den Tagen 49, 91 und 133, • Zusätzliche Untersuchungen am EOT in Woche 26: <ul style="list-style-type: none"> ○ Labortests SLE, ○ Labortests Koagulation, ○ Urin-Analysen. <p><u>CADENZA Part B</u></p> <p>Primäres Zielkriterien: Es gab keine primären Wirksamkeitsendpunkte in Part B. Allerdings wurden die folgenden Parameter für die Krankheitsaktivität in Part B untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Veränderung der hämolytischen Parameter, einschließlich der Hb-Werte, Gesamtbilirubin, LDH und Haptoglobin • Mittlere Veränderung der QoL vs. Baseline, gemessen anhand der Veränderung des FACIT-<i>Fatigue</i>-Scores, des EQ-5D-5L, des SF-12, PGIS und PGIC • Transfusionsbedarf, einschließlich der Anzahl der Transfusionen und der totalen benötigten Transfusionseinheiten, und die Anzahl von Transfusionen und Transfusionseinheiten normiert auf Ein-Jahresbasis. <p>Zielkriterien für die Arzneimittelsicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von TEAE und TESAE, • Veränderung der klinischen Laborwerte vs. Baseline, • Veränderung der SLE-Laborparameter vs. Baseline, • Veränderung der Vitalzeichenparameter vs. Baseline, • Veränderung der Elektrokardiogramm-Parameter vs. Baseline • Körperliche Untersuchungsergebnisse, • Inzidenz von Infektionen mit einem Schweregrad ≥ 3 (d. h., die eine intravenöse Antibiotikagabe erfordern), • Inzidenz eines hämolytischen Durchbruchs im Zeitraum bis EOT, • Auftreten von thromboembolischen Events, • Bei Patienten mit Heiminfusionen umfasst die Sicherheitsbewertung auch AEs, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftreten. • Bei Patienten, die unverdünnte Infusionen erhalten, umfasst die Sicherheitsbewertung auch AEs mit Beginn innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion. <p>Erhebungszeitpunkte:</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Erhebungszeitpunkte in Part B entsprachen weitgehend den für Part A berichteten Schemata. Ausnahme: Die Labortests auf SLE wurden alle 6 Monate durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Zum Zeitpunkt, an dem die Studie konzipiert wurde, gab es nur begrenzte Daten in der bis dahin veröffentlichte Literatur oder in sonstigen natürlichen Quellen von Krankengeschichten, um die unter Placebo zu erwartenden Reaktionen und Events für die geplante transfusionsunabhängige Studienpopulation abzuschätzen zu können. Da die Studie Patienten einschloss, bei denen der Nachweis einer anhaltenden Hämolyse vorlag, die Hb-Werte < 10 g/dL aufwiesen und überdies symptomatisch waren, wurde erwartet, dass nur wenige Patienten den definierten zusammengesetzten primären Endpunkt ohne Behandlungsintervention erreichen würden. Die Stichprobengröße wurde so gewählt, dass sie eine ausreichende statistische Testpower bietet, um eine 50-%ige Verbesserung gegenüber Placebo bei der Erfüllung der primären Endpunktkriterien unter der Behandlung mit Sutimlimab auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen zu können. Diese insgesamt benötigten 40 Patienten, d.h. 20 in der Sutimlimab-Gruppe vs. 20 in der Placebogruppe, bieten eine statistische Testpower von mehr als 85 %, um einen Behandlungsunterschied von 50 % gegenüber den Placeboraten zu entdecken, wenn diese im Bereich von 15 % bis 40 % liegen. Bei dieser Berechnung wurde ein zweiseitiger 5 %-Alphaniveau-Test für die Kontrastierung der Ansprechraten der Sutimlimab- vs. Placebogruppe angenommen. Eine 50-%ige Verbesserung gegenüber Placebo wurde dabei als klinisch relevant angesehen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Interimsanalysen</u></p> <p>Sowohl für Part A als auch für Part B wurde jeweils eine Interimsanalyse durchgeführt.</p> <p>Nach Abschluss von Part A und Datacleaning wurde eine verblindete Interimsanalyse durchgeführt, um die Studie beenden zu können, falls die Analyse der Arzneimittelsicherheits- und Wirksamkeitsdaten keine klinisch signifikanten Hb-Wertanstiege würde nachweisen können. Falls dieser Fall nicht eintreten würde, diente die Interimsanalyse für Part A dem Zweck der Einreichung der Zulassungsunterlagen.</p> <p>Die Interimsergebnisse von Part B wurden mit Stichtag 29. September 2020 analysiert. Zu diesem Zeitpunkt hatte nur ein Patient eine Heiminfusion erhalten, so dass aufgrund der</p>

		<p>begrenzten Daten keine Daten zur Heiminfusion analysiert wurden.</p> <p>Die Ergebnisse der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchungen, einschließlich der CP-Aktivitäten und der Konzentrationen des gesamten hämolytischen Komplements (CH50), der gesamten Komplementkomponente 4 (C4), der Subkomponente C1q und von C1s, sowie die Immunogenitätsanalysen sind im Interimsbericht für Part B nicht enthalten. Sie werden aber im endgültigen CSR zusammengefasst werden.</p> <p>Die Autoren der Studie schlussfolgern aus den Interimsergebnissen von Part B, dass eine konsistente und anhaltende Hemmung der Hämolyse und ein akzeptables Sicherheitsprofil für Sutimlimab gezeigt werden konnte, was das positive Nutzen-Risiko-Profil der Sutimlimab-Behandlung bei der Prävention der Hämolyse bei Patienten mit CAD bestätigen würde.</p> <p><u>Vorzeitiger Studienabbruch</u></p> <p>Die Patienten wurden darüber informiert, dass es ihnen freisteht, sich jederzeit und aus beliebigen Gründen aus der Studie zurückzuziehen. Die Patienten wurden angewiesen, das Prüfzentrum schriftlich über den Rückzug zu informieren. Der Prüfer (oder die von ihm beauftragte Person) konnte einen Patienten aus der Studie ausschließen, wenn er der Meinung war, dass die Fortsetzung der Studie nicht im Interesse des Patienten lag. Die Gründe für den Ausschluss wurden auf dem elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) des Patienten festgehalten und umfassten die folgenden Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen in der Übereinstimmung mit den Einschluss-/Ausschlusskriterien, die klinisch relevant waren und die Patientensicherheit betrafen, • Auftreten von AEs, die nach Ansicht des Prüfarztes die Patientensicherheit oder Datenintegrität gefährdet haben könnten. Dazu gehörten klinisch signifikante hämatologische Durchbruchereignisse, die auf die Entwicklung von Antikörpern gegen Sutimlimab und/oder die Entwicklung positiver SLE-Autoantikörper-Titer zurückzuführen waren. • Auftreten einer Schwangerschaft bei der Patientin während der Behandlung mit Sutimlimab, • Einnahme von nicht im Protokoll erlaubten Begleitmedikamenten, die die Patientensicherheit oder die Beurteilungen/Ziele der Studie beeinträchtigt haben könnten, • Klinische Anzeichen von SLE oder einer anderen Immunkomplexerkrankung, • Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen auf Sutimlimab, einschließlich Anaphylaxie. <p>Der Prüfarzt sollte die Monitoringbeauftragten des Sponsors unverzüglich über alle Patienten informieren, die sich von der Behandlung zurückzogen. Im Falle eines Abbruchs mussten alle EOT-Bewertungen durchgeführt werden, sofern anwendbar. Das Datum des Ausscheidens des Patienten aus der Studie und der Grund für das Ausscheiden waren zu vermerken. Alle Patienten, die aus der Studie ausschieden, sollten bis zum Abklingen aller</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>AEs oder bis zur Stabilisierung der bestehenden AEs durch den Prüfarzt (oder einen von ihm Beauftragten) beobachtet werden.</p> <p>Patienten, die aus Part A ausschieden, waren nicht zur Teilnahme an Part B zugelassen.</p> <p>Die gesamte Studie konnte nach dem Ermessen des Sponsors aufgrund des Auftretens der folgenden Punkte abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bislang unbekannte AEs oder erhöhte Häufigkeit, und/oder Schwere, und/oder Dauer bekannter AEs, • Ergebnisse der Interimsanalyse (d. h. die Analyse der Arzneimittelsicherheits- und Wirksamkeitsdaten, die geplant ist, nachdem alle Patienten Part A abgeschlossen haben), die zeigen, dass es keine klinisch signifikanten Verbesserungen der Hb-Werte gibt, • Medizinische oder ethische Gründe, die die weitere Durchführung der Studie betreffen, • Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von Patienten, • Abbruch oder Änderung des Arzneimittel-Entwicklungsprogramms nach dem Ermessen des Sponsors.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung auf die Studienarme erfolgte mittels eines <i>interactive web-based system</i> (IWRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis 1:1 (Sutimlimab vs. Placebo)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral nach einem computergenerierten Randomisierungsplan mittels IRT (IWR) nach der Zuteilung einer individuellen Patientenummer.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Zuteilung mit Hilfe der IRT (IWR) gemäß computergenerierter Randomisierungsliste.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant für diese Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>CADENZA Part A</u></p> <p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Es sollte die primäre Hypothese geprüft werden, ob Patienten, die mit Sutimlimab behandelt werden, eine höhere Responder-Rate erreichen als die mit Placebo behandelten Patienten. Die primäre statistische Hypothese wird daher wie folgt formuliert:</p> <p>H_0: Responder-Rate Sutimlimab \leq Responder-Rate Placebo, H_1: Responder-Rate Sutimlimab $>$ Responder-Rate Placebo.</p> <p>Zu Kontrastierung dieser Hypothesen wird die Signifikanz der <i>Odds ratio</i> des Anteils von <i>Respondern</i> Sutimlimab vs. Placebo mit dem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test für das <i>full analysis set</i> (FAS, s. unten) berechnet. Die Stratifizierung wird vorgenommen über $<$ Median der Hb-Werte in der Baseline vs. \geq Median und über die geographischen Regionen (Japan/Australien, USA, Europa).</p> <p>Damit ein Patient als Responder galt, mussten folgende drei Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Verabreichung von Sutimlimab führte zu einem Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dL, 2. Es wurde keine EKT innerhalb der Wochen 5 bis Woche 26 (EOT) benötigt, 3. Keine Verabreichung von laut Protokoll unzulässigen Medikamenten im Zeitraum von Woche 5 bis Woche 26.

		<p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Die Mehrzahl der Endpunkte wird durch deskriptive Statistiken analysiert, abgesehen von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Mixed model for repeated measures</i> (MMRM) mit heterogener Toeplitz (TOEPH) Kovarianz-Matrix wird zur Kontrastierung der Mittleren Veränderung über die Zeitpunkte folgender Parameter berechnet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Werte ○ Psychometrische <i>FACIT-F scores</i> • Für den EQ-5D-Index-Score und die SF-12-Komponenten-Scores (körperliche und psychische Komponenten-Scores) als kontinuierliche Endpunkte wird ein <i>analysis of covariance</i> (ANCOVA)-Modell angewendet, wobei der Behandlungsarm der feste Effekt und der Baseline-Score die Kovariate ist. • Der Behandlungsunterschied und die 95 %-KI werden per ANOVA geschätzt, mit dem Behandlungs- und dem Ausgangswert als unabhängige Variablen. • Alle <i>time-to-event</i> Endpunkte werden für die Behandlungsgruppe per Kaplan-Meier-Methoden analysiert. <p>Analyse-Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Full analysis set</i> (FAS) Die <i>Intention to treat</i> (ITT)-Population besteht aus allen randomisierten Probanden, die mindestens eine Dosis (einschließlich Teildosen) Sutimlimab erhalten hatten. Alle Probanden der ITT-Population wurden in das FAS aufgenommen. Die Analysen zur Wirksamkeit wurden an dem FAS durchgeführt. Für die Analyse werden die FAS und die ITT-Population im SAP als austauschbar betrachtet, obwohl jeweils von FAS die Rede ist. • <i>Modified full analysis set</i> (mFAS) Die COVID-19-Pandemie ereignete sich während der Durchführung von Part A der Studie. Gemäß den Leitlinien der <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) und der <i>European Medicines Agency</i> (EMA) zur Bewertung möglicher Auswirkungen von COVID-19 auf die Wirksamkeitsbewertungen, schlugen die Studienautoren ein <i>Modified full analysis set</i> (mFAS) vor. Die mFAS-Population besteht aus einer Untergruppe von FAS, die keine Termine versäumt oder die aufgrund der COVID-19-Pandemie vorzeitig abgebrochen hatten. • <i>Per-protocol set</i> Die <i>Per-protocol (PP)-population</i> wurde definiert als eine Untergruppe des FAS, die keine wesentlichen Protokollabweichungen aufweist, die sich auf die Wirksamkeitsbewertungen auswirken. Es werden ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte für die PP-Population analysiert. • <i>Safety analysis set</i>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die mindestens eine Dosis (einschließlich Teildosen) Sutimlimab erhalten haben, werden in die Sicherheitsanalysen einbezogen. In dieser Studie ist das <i>safety analysis set</i> identisch mit dem FAS.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pharmacokinetic analysis set</i> <p>Patienten, die mindestens eine Dosis Sutimlimab erhalten haben und auswertbare Sutimlimab-Konzentrationen aufwiesen, wurden in die PK-Analyse einbezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pharmacodynamic analysis set</i> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Sutimlimab erhalten und von denen mindestens eine auswertbare PD-Probe aus Part A vorlag, wurden in die PD-Analysepopulation aufgenommen.</p> <p><u>CADENZA Part B</u></p> <p>Part B ist eine offene Studie ohne Verblindung oder Randomisierung. Es wurden keine Hypothesen inferenzstatistisch getestet. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte wurden vielmehr in erster Linie deskriptiv durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65, ≥ 65), • Geschlecht (weiblich, männlich), • Gewicht Baseline (< 75 kg, ≥ 75 kg), • Baseline-Hb-Wert (< Median, ≥ Median g/dL), • Vorangegangene Rituximab-Monotherapie (Ja, Nein), • Vorangegangene Rituximab-Monotherapie oder Rituximab kombiniert mit zytotoxischen Medikamenten (Ja, Nein), • Frühere thromboembolische Events innerhalb des letzten 1 Jahres (Ja, Nein), • Vorangegangene Anwendung von Reculizumab (Ja, Nein). <p>Die Cochran-Mantel-Haenszel <i>odds ratio</i> und 95% KI wurden für die oben definierten Untergruppen zusammengefasst. Wie auch beim primären Endpunkt werden die <i>odds ratios</i> für jede Untergruppe nach Baseline-Hb-Werten (< Medianer Baseline-Hb vs. ≥ Medianer Baseline-Hb) und geografischer Region (Japan/Australien, USA, Europa) stratifiziert. Die Konsistenz der <i>odds ratio</i> zwischen diesen Subpopulationen wird anhand von <i>forest plots</i> untersucht.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Für CADENZA Part A wurden insgesamt 66 Patienten gescreent, wovon 42 Patienten randomisiert wurden: 22 in die Sutimlimab-Behandlungsgruppe und 20 in die Placebo-Gruppe. 19 (86,4 %) bzw. 20 (100 %) Patienten in der Sutimlimab- bzw. Placebogruppe durchliefen Part A und setzten die Studie in Part B fort: Drei (13,6 %) Patienten in der Sutimlimab-Gruppe brachen Part A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig ab, während in der Placebogruppe niemand abbrach. Trotzdem konnten für die Testung der statistischen Hypothesen für das primäre Zielkriterium (Responder-Rate mit dem stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test) 22 (Sutimlimab) vs. 20 (Placebo) Patienten genutzt werden, weil dennoch ausreichend Daten von den Abbrechern vorhanden waren.</p> <p>An CADENZA Part B nahmen 39 Patienten teil. Von den 42 in Part A aufgenommenen Patienten schlossen 39 Patienten Part A ab und alle 39 wurden in Part B übernommen, darunter 19 der Patienten, die in Part A in die Sutimlimab-Gruppe randomisiert worden waren (im Folgenden als "Ex-Sutimlimab" in Part B bezeichnet) und 20 der Patienten, die in Part A in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren (im Folgenden als "Ex-Placebo" in Part B bezeichnet). Von den 39 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, schlossen 32 (82,1 %) den Teil B, einschließlich des <i>safety follow-up</i> (SFU)-Besuchs, ohne ET ab, darunter 16 (84,2 %) Ex-Sutimlimab und 16 (80,0 %) Ex-Placebo. Bei den 7 (17,9 %) Patienten, die Teil B abbrachen, war der häufigste Grund für den Abbruch die mangelnde Wirksamkeit (3 [7,7 %] Patienten, darunter 1 [5,3 %] Patient aus der Ex-Sutimlimab-Gruppe und 2 [10,0 %] Patienten aus der Ex-Placebo-Gruppe). Zu den verbleibenden Gründen für den Abbruch gehörten der Widerruf der Einwilligung bei 2 Patienten (1 in der Ex-Sutimlimab-Gruppe und 1 in der Ex-Placebo-Gruppe) und "Sonstiges" (angegeben als Entscheidung des Sponsors, weil der Patient nicht in der Lage war, innerhalb des Zeitfensters zum EOT-Besuch zu erscheinen; der Patient erhielt daher keine Sutimlimab-Dosis) bei einem Patienten in der Ex-Sutimlimab-Gruppe und UE bei einem Patienten in der Ex-Placebo-Gruppe aufgrund eines tödlichen SUE eines Plattenepithelkarzinoms der Lunge, das nach Einschätzung des Prüfarztes nicht mit Sutimlimab zusammenhing.</p>
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Nur Part A beinhaltete eine Randomisierung:</u></p> <p>a) Sutimlimab: N = 22 Placebo: N = 20</p> <p>b) Sutimlimab: N = 22 Placebo: N = 20</p> <p>c) Sutimlimab: N = 22 Placebo: N = 20</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	Siehe Abbildung 4-17

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienbeginn CADENZA Part A</u> 6. März 2018 (erste Visite des ersten Patienten) <u>Studienende CADENZA Part A</u> 29. September 2020 (letzte Visite des letzten Patienten) <u>Studienende CADENZA Part B</u> 3. Dezember 2021 (letzte Visite des letzten Patienten) SFU: 9 Wochen nach der letzten Sutimlimab-Dosis
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

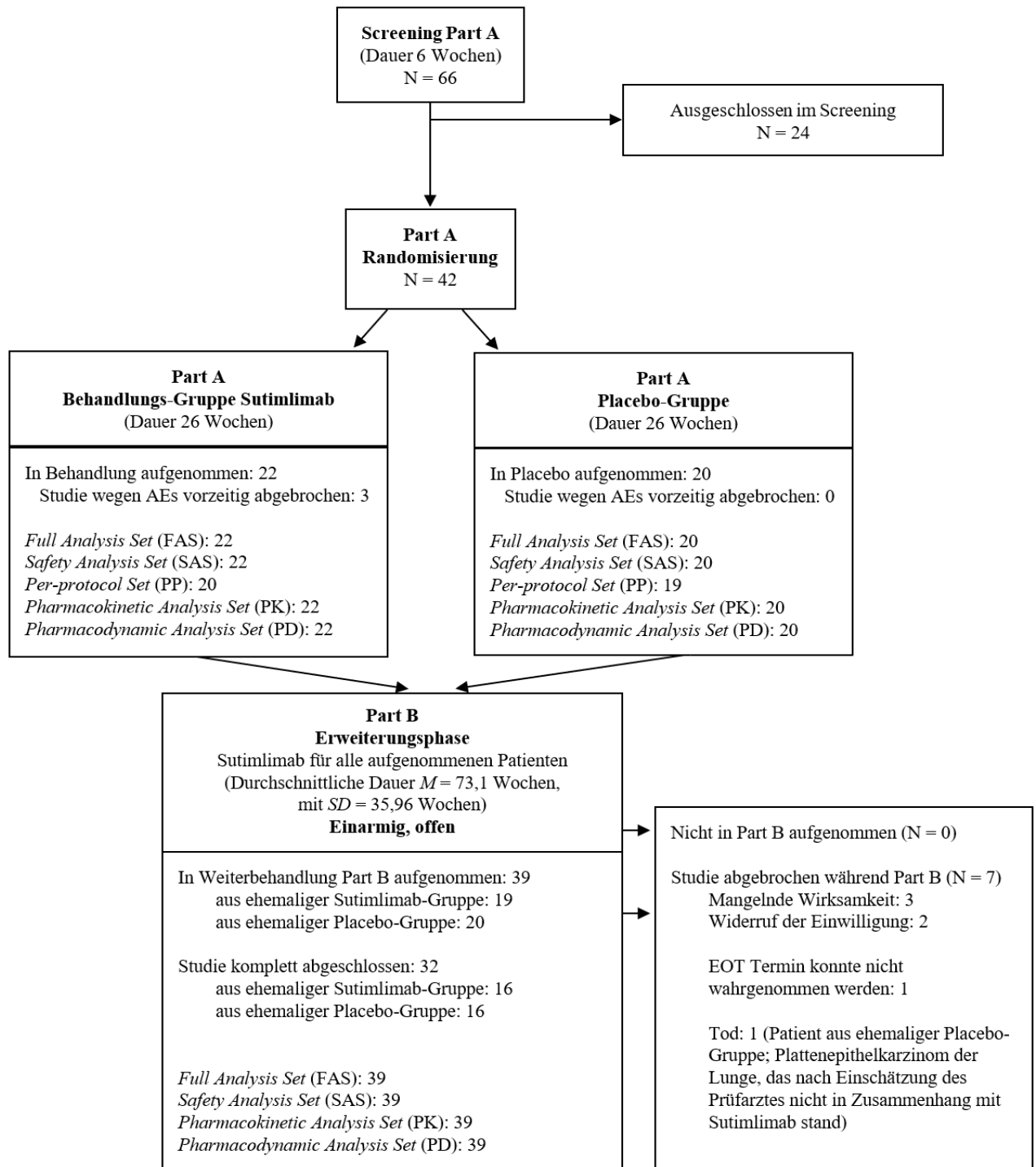


Abbildung 4-17: Flow-Chart Patientenfluss für Studie CADENZA (NCT03347422)

Abkürzungen: EOT: End of treatment

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CARDINAL (NCT03347396)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>CARDINAL Study: A Pivotal, Open-Label, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 in Patients with Primary Cold Agglutinin Disease who have a Recent History of Blood Transfusion</p> <p>CARDINAL ist eine einarmige, offene, multizentrische, prospektive Phase III-Pivot-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Sutimlimab (BIVV009) bei Erwachsenen mit pathologischer chronischer Hämolyse in Folge der Kälteagglutinin-Krankheit (<i>primary cold agglutinin disease</i>, CAD). Die primäre Fragestellung lautete, ob Patienten, die vor kurzem Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen (EKT) benötigt hatten (≥ 1 innerhalb der letzten 6 Monate vor Behandlungsbeginn), diese unter Sutimlimab vermeiden bzw. reduzieren konnten. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Responder-Rate, definiert als diejenigen Patienten, die von Woche 5 bis Woche 26 keinerlei EKT benötigten. Um als Responder gewertet zu werden, mussten gleichzeitig die Hb-Werte auf das Niveau ≥ 12 g/dL Hämoglobin (Hb) stabilisiert oder um ≥ 2 g/dL Hb zum Baselinewert angehoben werden.</p> <p>Die Studie CARDINAL Part A, $N = 24$ Patienten, bestand aus einer 6-wöchigen Screening/Beobachtungs-Periode und einer 6,5-monatigen, initialen Behandlungsperiode mit Sutimlimab. Während der ersten 2 Wochen wurde Sutimlimab als Anfangsdosierung wöchentlich intravenös verabreicht, danach wurde alle 14 Tage die Erhaltungsdosis gegeben. Part A diente der Erhebung primärer Wirksamkeits- und Arzneimittelsicherheitsdaten. Bei der Wirksamkeit standen klinische Ereignisse und Laborparameter im Zusammenhang mit der krankheitstypischen Hämolyse bzw. Anämie sowie Lebensqualität (<i>quality of life</i>, QoL) im Vordergrund. Die Patienten durften keine Vortherapie mit Rituximab-Monotherapie (d.h. Ausschluss bei ≤ 3 Monaten zuvor) bzw. Rituximab plus Zytostatikum (d.h. Ausschluss bei ≤ 6 Monate zuvor) erhalten haben. Begleitmedikationen konnten nach Vorgaben des Protokolls gegeben werden.</p> <p>Im anschließenden Erweiterungsteil CARDINAL Part B wurden dieselben Patienten, im Durchschnitt $M = 117,78$ Wochen ($SD = 26,16$ Wochen) lang weiterbehandelt und beobachtet. Part B untersuchte die langfristige Arzneimittelsicherheit, Verträglichkeit und zudem die Nachhaltigkeit der Wirkung Sutimlimabs an $N = 22$ Patienten. Die Notwendigkeit von EKT in Part A führte nicht unbedingt zum Ausschluss für die Weiterführung in Part B.</p> <p>Der Studiensponsor war Bioverativ, a Sanofi company.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Die CAD gehört zu den seltenen Autoimmunkrankheiten. Der Hauptpathomechanismus bei CAD besteht in der chronischen Hämolyse, ausgelöst durch pathologische Autoantikörper, den <i>cold agglutinins</i> (CA). Sie binden insbesondere bei Temperaturen unter der Körperkerntemperatur < 37 °C an Antigene auf den Erythrozytenmembranen, wodurch diese agglutinieren. Dies führt zur Aktivierung des klassischen Komplementwegs innerhalb des angeborenen Immunsystems. Dabei werden die betroffenen Erythrozyten über das Komplement-Glykoprotein C3b opsoniert und in der Folge überwiegend in der Leber durch ortsansässige Makrophagen, den Kupffer-Zellen, zerstört und abgebaut. Wenn der Körper den ständigen pathologischen Verlust von Erythrozyten durch diese chronische Hämolyse nicht mehr ausreichend durch gesteigerte Erythropoese kompensieren kann, kommt es zur Anämie. Diese kann sich bei fulminanten Exazerbationen plötzlich derart verschlimmern, dass EKT gegeben werden müssen. Neben einer möglichen Alloimmunisierung bergen wiederholte EKT jedoch die Gefahr einer gefährlichen Eisenüberladung. Deswegen sollten sie möglichst vermieden werden.</p> <p>Sutimlimab ist ein therapeutischer humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper, der selektiv das C1s-Protein im C1-Komplex des Komplementsystems hemmt. Damit wird der gesamte Klassische Komplementweg gleich zu seinem Beginn gehemmt (<i>Upstream-Hemmung</i>). Die beiden anderen Wege des Komplementsystems, der alternative und der Lektinweg, bleiben jedoch intakt. Sutimlimab ist der erste Vertreter dieses Wirkprinzips (<i>first-in-class</i>).</p> <p>Indem Sutimlimab den klassischen Komplementweg blockiert, kommt die krankhafte Opsonierung der betroffenen Erythrozyten zum Erliegen. Daher wird ihre Eliminierung durch Makrophagen, vorwiegend in der Leber (Kupffer-Zellen) verhindert. Auf diese Weise wird die krankheitstypische chronische Hämolyse gestoppt und damit die Ursache für die Anämie bei CAD. Anstatt regelmäßig die zerstörten Erythrozyten mit EKT ersetzen zu müssen, wird so die Ursache für ihre fortwährende pathologische Zerstörung gestoppt. Neben der Anämie ist für die krankheitstypische <i>Fatigue</i> bei CAD die vermehrte Zytokin-Ausschüttung in Folge der chronischen Komplement-Aktivierung verantwortlich. Durch die Hemmung des Klassischen Komplementwegs stoppt Sutimlimab auch hier die Ursache; die <i>Fatigue</i> wird wesentlich gebessert.</p>
Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	Um geeignete CAD-Patienten zu identifizieren, wurde in 22 Zentren mindestens 1 Patient gescreent. Anschließend wurde in 16 Zentren mindestens 1 Patient für die Aufnahme in die Studie rekrutiert. Die Studie wurde durchgeführt an Forschungszentren in den Vereinigten Staaten, Australien,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Norwegen und dem Vereinigten Königreich.</p> <p><u>Einschlusskriterien für Patienten in CARDINAL</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene Männer und Frauen, die beim Screening ≥ 18 Jahre alt sind, 2. Körpergewicht von ≥ 39 kg beim Screening, 3. Bestätigte Diagnose einer primären CAD auf der Grundlage der folgenden Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> a. Chronische Hämolyse, b. Polyspezifischer direkter Antihuman-Globulintest (DAT) positiv, c. Monospezifischer DAT deutlich positiv auf C3d, d. Kälteagglutinin-Titer ≥ 64 bei 4°C, e. IgG DAT $\leq 1+$, und f. Keine offenkundige maligne Erkrankung. 4. Vorgeschichte von mindestens einer dokumentierten Bluttransfusion innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, 5. Hämoglobinwert $\leq 10,0$ g/dL, 6. Bilirubinspiegel oberhalb des normalen Referenzbereichs, 7. Ferritinwert innerhalb des normalen Referenzbereichs. Ausnahme: Ferritin zwar außerhalb des normalen Bereichs, wurde jedoch vom Prüfarzt (oder Beauftragten) als klinisch nicht bedeutsam erachtet, 8. Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden CAD-bezogenen Anzeichen oder Symptome während der 3 Monate des Screenings: <ol style="list-style-type: none"> a. Symptomatische Anämie, definiert durch: <ol style="list-style-type: none"> i. Müdigkeit ii. Schwäche iii. Kurzatmigkeit iv. Herzklopfen, schneller Herzschlag v. Benommenheit vi. Schmerzen in der Brust b. Akrozyanose c. Raynaud-Syndrom d. Hämoglobinurie e. Beeinträchtigende Kreislaufsymptome f. Gravierendes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose) 9. Knochenmarksbiopsie während der 6 Monate des Screenings ohne offensichtliche Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung oder andere hämatologische Malignität. Eine zusätzliche Knochenmarksbiopsie ist erforderlich, wenn das vorherige Knochenmark vom Sponsor als ungeeignet für die Analyse erachtet wird,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Impfungen gegen bekapselte bakterielle Erreger (<i>Neisseria meningitis</i>, Meningitis B, <i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Streptokokkus pneumoniae</i>) innerhalb von 5 Jahren vor Studienaufnahme, falls keine Dokumentation vorliegt. Impfungen nach folgendem Schema:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Impfschema für die Meningokokkenimpfung: <ol style="list-style-type: none"> i. Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MenACWY) <ul style="list-style-type: none"> • 1. Dosis während des Screenings • 2. Dosis beim Termin in Woche 11 ii. Meningokokken-Typ-B-Impfstoff (MenB) <ul style="list-style-type: none"> • 2-Dosis-Serie (z. B. MenB-4C) ODER Drei-Dosis-Serie (z. B. MenBFHbp) • 1. Dosis beim Screening, zweite Dosis beim Termin in Woche 7, 3. Dosis (falls erforderlich) beim Termin in Woche 25 b. Impfschema für <i>S. pneumoniae</i>: <ol style="list-style-type: none"> i. 13-valenter Impfstoff während des Screenings ii. 23-valenter Impfstoff beim Termin in Woche 9 c. H. influenza-Impfschema: <ol style="list-style-type: none"> i. Einmaliger Hib-Impfstoff während des Screenings <p>11. Ausreichender intravenöser (IV) Zugang,</p> <p>12. Frauen müssen post-menopausal sein oder chirurgisch sterilisiert, oder ≥ 3 Monate vor dem Screening auf hochwirksame Verhütungsmethoden eingestellt sein und sich verpflichten, diese während der Studie und 6 Wochen nach der letzten Studiendosis weiterzuführen.</p> <p>13. Männer müssen chirurgisch sterilisiert sein seit mindestens 90 Tagen oder müssen sich verpflichten, wenn sie sexuell aktiv mit weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind, hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden von Tag 0 an bis 6 Wochen nach der letzten Studiendosis.</p> <p>14. Fähigkeit, die informierte Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterzeichnen,</p> <p>15. Fähigkeit, die Anforderungen der Studie zu erfüllen und die gesamte Abfolge der Prozeduren des Studienprotokolls zu absolvieren.</p> <p><u>Ausschlusskriterien für Patienten in CADINAL</u></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, werden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kälteagglutinin-Syndrom (CAS) als sekundäre Folge einer Infektion, einer rheumatologischen Erkrankung oder einer aktiven hämatologischen Malignität,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Klinisch relevante Infektionen jeglicher Art innerhalb des Monats vor der Aufnahme in die Studie (z. B. aktive Hepatitis C, Pneumonie), 3. Klinische Diagnose eines systemischen Lupus erythematodes (SLE) oder anderer Autoimmunerkrankungen mit antinukleären Antikörpern beim Screening, 4. Positive Hepatitis-Labortests (einschließlich Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/oder Hepatitis-C Virus-Antikörper) vor oder beim Screening, 5. Positiv auf Antikörper gegen das humane Immundefizienz-Virus (HIV) beim Screening, 6. Behandlung mit Rituximab-Monotherapie binnen 3 Monaten oder mit Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Medikamenten) binnen 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, 7. Begleitende Behandlung mit Kortikosteroiden höher als eine Dauer-Tagesdosis von ≤ 10 mg/Tag Prednison-Äquivalenten binnen der vorangegangenen 3 Monate, 8. Erythropoetinmangel; Eine gleichzeitige Behandlung mit Erythropoetin war zulässig, falls der Patient in den vorangegangenen 3 Monaten auf eine gleichbleibende Dosis eingestellt war. 9. Gleichzeitige Einnahme von Eisensupplementen, es sei denn, der Patient war seit mindestens 4 Wochen auf eine gleichbleibende Dosis eingestellt, 10. Klinisch relevante Anamnese oder fortbestehende chronische Erkrankung beim Screening, die die Sicherheit des Patienten gefährden oder die Qualität der aus seiner Teilnahme an dieser Studie gewonnenen Daten beeinträchtigen würde (nach Feststellung durch den Prüfarztes [oder Beauftragten]), 11. Begleitende Behandlung mit anderen experimentellen Arzneimitteln oder Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat binnen 30 Tagen bzw. 5 Halbwertszeiten vor Studienbehandlungsbeginn, wobei der jeweils längere Zeitraum entscheidend war, 12. Frauen, die schwanger waren, sich in der Stillzeit befanden oder, falls sie sich im gebärfähigen Alter befanden und als generell unzuverlässig angesehen wurden bzgl. des Durchführens von Verhütungsmethoden. <p><u>Rekrutierung</u> Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllten und eine informierte Einwilligungserklärung unterzeichnet hatten.</p> <p><u>Studienbeginn</u> 5. März 2018 (erste Visite des ersten Patienten)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Studienende Part A</u> 11. Juli 2019 (letzte Visite des letzten Patienten)</p> <p><u>Studienende Part B</u> 5. Oktober 2021 (letzte Visite des letzten Patienten)</p> <p><i>Safety Follow-Up (SFU): 9 Wochen nach der letzten Sutimlimab-Dosis</i></p>
4	Intervention	<p><u>Darreichungsform Sutimlimab</u> Sterile Lösung zur intravenösen Infusion mit 50 mg/ml Sutimlimab in 10 mM Natriumphosphatpuffer, 140 mM NaCl, 0,02 % Polysorbat 80 (Tween-80), und Wasser für Injektionszwecke in Durchstechflaschen. Lagerbedingung lichtgeschützt bei 2 °C bis 8 °C unmittelbar bis vor der Applikation.</p> <p><u>Dosisfindung Sutimlimab</u> Das in der CARDINAL-Studie verwendete Dosierungsschema basierte auf dem Populations-PK-Modell (popPK), das aus den Daten der vorangegangenen Studien BIVV009-01 (Teil A/B/C) und BIVV009-02 konstruiert wurde. Davon ausgehend wurde angenommen, dass mit einer Dosis von 6,5 oder 7,5 g (jeweils bezogen auf ein Körpergewicht < 75 bzw. ≥ 75 kg) gewährleistet ist, dass bei < 6,2 % (90 % KI; 2,0 bis 12,0 %) der Patienten Sutimlimab-Konzentrationen von < 100 µg/mL erreicht werden. Dies wurde als notwendige Minimalkonzentration angesehen, um die Hemmung des klassischen Komplementwegs über die gesamten Zeiträume der Dosisintervalle dauerhaft aufrechtzuerhalten zu können.</p> <p><u>Dosierungsschema Sutimlimab</u> Sutimlimab wird intravenös als 6,5 g-Dosis (bei < 75 kg Baseline-Körpergewicht) oder 7,5 g (bei ≥ 75 kg) mittels Infusionspumpe in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben; Einzeldosis an Tag 0 und Tag 7, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeweils alle folgenden 14 Tage.</p> <p><u>Erlaubte Erythrozytentransfusionen</u> Wenn trotz der Behandlung mit Sutimlimab eines der folgenden Kriterien erfüllt war, sollten die Patienten eine EKT erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Wert < 9 g/dL, und der Patient war symptomatisch, • Hb-wert < 7 g/dL, und der Patient war symptomlos.
5	Ziele	<p><u>CARDINAL Part A</u> 1. Primäre Ziele: Feststellung,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a. ob die Gabe von Sutimlimab (BIVV009) zu einem Anstieg der Hb-Werte um ≥ 2 g/dL gegenüber Baseline führt oder der Hb-Wert auf absolut ≥ 12 g/dL angehoben wird,</p> <p>b. <i>und</i> ob daher die Notwendigkeit einer EKT vermieden werden kann bei primären CAD-Patienten, die in der jüngeren Krankengeschichte eine EKT benötigt hatten.</p> <p>2. Sekundäre Ziele:</p> <p>a. Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Sutimlimab (BIVV009) auf klinische Events und Laborparameter im Zusammenhang mit Hämolyse und Anämie bei Patienten mit primärer CAD, • Bewertung der Wirksamkeit von Sutimlimab (BIVV009) auf die Lebensqualität (QoL) von Patienten mit primärer CAD. <p>b. Arzneimittelsicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der gesamten Sicherheit und Verträglichkeit von Sutimlimab (BIVV009) bei Patienten mit primärer CAD. <p>3. Exploratorische Ziele:</p> <p>a. Bewertung der Wirksamkeit von Sutimlimab (BIVV009) auf spezifische Komplikationen von CAD (Akrozyanose, Raynaud-Syndrom, Hämoglobinurie und Thromboembolien),</p> <p>b. Bewertung der Wirksamkeit von Sutimlimab (BIVV009) auf bestimmte Krankheits-Biomarker bei Patienten mit primärem CAD,</p> <p>c. Untersuchung der Pharmakokinetik von Sutimlimab (BIVV009).</p> <p>CARDINAL Part B</p> <p>1. Primäres Ziel:</p> <p>a. Bewertung der langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Sutimlimab (BIVV009) bei Patienten mit primärer CAD,</p> <p>2. Sekundäres Ziel:</p> <p>a. Untersuchung der Nachhaltigkeit des Ansprechens auf Sutimlimab (BIVV009) bei Patienten mit primärer CAD während Langzeitbehandlung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	<p><u>CARDINAL Part A und Part B:</u></p> <p>1. Primärer Wirksamkeits-Endpunkt Responder-Rate: Ein Patient wurde als Responder angesehen, falls sie oder er von Woche 5 bis Woche 26 <i>end of treatment</i> (EOT) keine Bluttransfusion erhielt und keinerlei weitere Behandlung gegen die CAD bekam, - abgesehen davon, was per Studienprotokoll erlaubt war. Zusätzlich musste auch mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt worden sein, um als Responder zu gelten:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Der Hb-Wert war zum Behandlungs-Bewertungszeitpunkt ≥ 12 g/dL (definiert als Mittelwert aus den Wochen 23, 25 und 26), b. oder Hb-Wert war gegenüber dem Baselinewert um ≥ 2 g/dL angestiegen am Behandlungs-Bewertungszeitpunkt. Als Baselinewert galt der letzte Hb-Wert vor der Verabreichung der ersten Dosis Sutimlimab. <p>2. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Mittlere Veränderung des Bilirubins gegenüber dem Baselinewert (ausgenommen Patienten mit Gilbert-Syndrom) zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung (definiert als Mittelwert der Wochen 23, 25 und 26), b. Mittlere Veränderung der QoL im Vergleich zum Baselinewert, ermittelt anhand der Veränderung der Werte auf der <i>Functional assessment of chronic illness therapy</i> (FACIT)-Skala zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung, c. Mittlere Veränderung der Laktatdehydrogenase (LDH) zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung gegenüber dem Baselinewert, d. Anzahl der Transfusionen und Anzahl der verabreichten Einheiten nach den ersten 5 Wochen unter Sutimlimab-Behandlung, e. Mittlere Veränderung des Hb-Werts zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung gegenüber dem Baselinewert. <p>3. Explorative Wirksamkeits-Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Zeit bis zur ersten Transfusion nach den ersten 5 Wochen der Verabreichung des Studienmedikaments Sutimlimab, b. Mittlere Veränderung der QoL gegenüber dem Baselinewert, erhoben anhand der Veränderung in den Scores des 5-stufigen EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D-5L) zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung, c. Mittlere Veränderung der QoL im Vergleich zum Baselinewert, erhoben anhand der Veränderung des

		<p>12-item-Kurzfragebogens (SF-12) zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung,</p> <p>d. Mittlere Veränderung der Retikulozyten-Zahl im Vergleich zum Baselinewert,</p> <p>e. Inzidenz einer angefragten symptomatischen Anämie zum EOT-Zeitpunkt,</p> <p>f. Anteil der Patienten mit einem Hb-Wert von ≥ 12 g/dL zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung,</p> <p>g. Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen nach den ersten 5 Wochen der Verabreichung des Studienmedikaments Sutimlimab,</p> <p>h. Mediane Zeit bis zur Normalisierung des Bilirubins,</p> <p>i. Mediane Zeit bis zur Normalisierung des LDH-Wertes,</p> <p>j. Mediane Zeit bis zur Normalisierung von Haptoglobin,</p> <p>k. Mediane Zeit bis zum Erreichen eines Hb-Werts von ≥ 12 g/dL,</p> <p>l. Anteil der Patienten, bei denen sich das Haptoglobin zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung normalisiert hat,</p> <p>m. Anteil der Patienten, bei denen sich Bilirubin zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung normalisiert hat,</p> <p>n. Anteil der Patienten, bei denen sich der LDH-Wert zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung normalisiert hat,</p> <p>o. <i>Patient's global impression of change</i> (PGIC), um die Wahrnehmung des Patienten von Veränderungen der CAD-Krankheitslast am EOT zu bewerten.</p> <p>p. <i>Patient's global impression of [fatigue] severity</i> (PGIS) zur Beurteilung der von den Patienten wahrgenommenen Veränderungen der Müdigkeit zum EOT,</p> <p>q. Inzidenz von behindernden Kreislaufsymptomen bei EOT,</p> <p>r. Gesamtinanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zum Zeitpunkt des EOT,</p> <p>s. Auftreten eines hämolytischen Durchbruchs bis zum EOT in Woche 26 (rapider Abfall des Hämoglobins ≥ 2 g/dL in Verbindung mit einem Anstieg von LDH/Bilirubin und/oder einer Abnahme des Haptoglobins seit dem letzten geplanten Kontrolltermin),</p> <p>t. Krankheitsbezogene Biomarker im Serum.</p> <p>4. Endpunkte Arzneimittelsicherheit:</p> <p>a. Inzidenz von <i>treatment emergent adverse events</i> (TEAE) und <i>treatment emergent serious adverse events</i> (TESAE). Alle AEs wurden klassifiziert anhand des <i>medical dictionary for regulatory activities</i> (MedDRA) <i>system organ class</i> (SOC) und <i>preferred term</i> (PT) Version 21.0,</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Veränderungen in den klinischen Laborwerten gegenüber den Baselinewerten, c. Veränderungen gegenüber den Baselinewerten in den Laborwerten für Systemischen Lupus erythematodes (SLE),. d. Veränderungen der Vitalparameter im Vergleich zu den Baselinewerten, e. Veränderungen der Elektrokardiogramm (EKG)-Parameter gegenüber den Baselinewerten, f. Befunde in den Körperlichen Untersuchungen, g. Inzidenz von Infektionen mit Schweregrad ≥ 3 (d. h., die eine intravenöse Antibiotikagabe erfordern), h. Inzidenz von thromboembolischen Events. <p>5. Endpunkte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Plasmakonzentrationen von Sutimlimab (BIVV009), b. Geeignete Expositionsparameter (C_{max}, AUC) werden anhand eines Populationsmodells ermittelt, c. Primärer Endpunkt Pharmakodynamik: Wieslab-CP, d. Explorative Komplementsystem-Laborparameter: CH50, Gesamt-C4, Komplementkomponente 1 q Unterkomponente (C1q), C1s.
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien)	<p>A priori wurde die zu erwartende tatsächliche Responder-Rate auf 66 % geschätzt und ein Minimum von 30 % Respondern für einen Studienerfolg angesetzt. Davon ausgehend wurde berechnet, dass bei $N = 20$ Patienten eine Wahrscheinlichkeit von 90 % gegeben sein würde, dass die untere Grenze des 95 %-KI für die Responder-Rate bei mindestens 30 % liegt. Daher wurde die erforderliche Stichprobengröße der Studie auf etwa 20 Patienten mit CAD festgelegt, die in der jüngeren Vergangenheit eine EKT erhalten hatten.</p> <p>Nach Abschluss der laufenden Rekrutierung in die Screening-Phase der Studie wurden Patienten, die sich noch in der 6-wöchigen Screening-Phase befanden und die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie erfüllten, zur Teilnahme an der Studie zugelassen. Diese Entscheidung wurde getroffen auf der Grundlage des medizinischen Bedarfs der Patienten und der Intensität des Screeningprozesses, der Knochenmarksbiopsien erforderte. Das Ergebnis war, dass $N = 24$ Patienten alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und daher in die Studie CARDINAL Teil A aufgenommen wurden.</p>
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Es fand keine randomisierte Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt (einarmiges Studiendesign). Alle teilnehmenden Patienten erhielten Sutimlimab, es gab keine Kontrollgruppe.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offenes Studiendesign).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit (insbesondere zur Bestimmung von Respondern vs. Non-Respondern): Patient.
11	Statistische Methoden	<p><u>Statistische Hypothesen CARDINAL Part A</u></p> <p>Es sollte die Hypothese geprüft werden, ob Patienten, die mit Sutimlimab (BIVV009) behandelt werden, eine Responder-Rate von mehr als 30 % erreichen. Die statistische Hypothese lautet:</p> <p style="padding-left: 40px;">H_0: Ansprechrate \leq 30 %</p> <p style="padding-left: 40px;">H_1: Ansprechrate $>$ 30 %,</p> <p>wobei die Responder-Rate als derjenige Anteil der Patienten in der <i>Intention to treat</i> (ITT)-Population definiert wurde, die die Kriterien erfüllten, die unter Item 6 dieser Tabelle, primärer Wirksamkeits-Endpunkt, bereits berichtet wurden.</p> <p>Auf Grundlage von Gesprächen mit wichtigen Meinungsführern (KOL) und erfahrenen Klinikern wird eine Responder-Rate von weniger als 30 % als klinisch nicht relevant angesehen. Es ist davon auszugehen, dass nur wenige Patienten mit transfusionsabhängiger primärer CAD die Responder-Definition für den primären Endpunkt erfüllen würden ohne die Behandlungsintervention mit Sutimlimab, so dass für die Nullhypothese die Annahme von \leq 30 % als Responder-Rate für diese Patientenpopulation als ausreichend angesehen wurde.</p> <p><u>Spezielle Statistische Methoden CARDINAL Part A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für normalverteilte kontinuierliche Wirksamkeitsendpunkte (z. B. Laborparameter) wird ein <i>mixed model for repeated measures</i> (MMRM) für die Analyse solcher Endpunkte an den Studienterminen (einschließlich der Behandlungsbewertungszeitpunkte) verwendet. Das MMRM-Modell berücksichtigt den Baselinewert des Endpunkts und der Termine. Es wird eine heterogene Toeplitz (TOEPH) Kovarianzmatrix innerhalb eines Probanden verwendet. Für den Endpunkt zu den Behandlungsbewertungszeitpunkten (Durchschnitt der Wochen 23, 25 und 26) wird die Schätzung als Mittelwert der MMRM-Schätzungen bei den Terminen in Woche 23, 25 und 26 berechnet. • Kontinuierliche Variablen werden mit deskriptiven Statistiken zusammengefasst, d. h. Anzahl der nicht-fehlenden Werte (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum und Maximum. • Kategoriale Variablen werden in Form von absoluten Häufigkeiten und Prozentsätzen zusammengefasst. • Die <i>time-to-event</i> Variablen werden durch Kaplan-Meier-Schätzungen über die Zeit zusammengefasst, zusätzlich zur medianen Zeit bis zum Event und zur Wahrscheinlichkeit eines Events zu gegebenen Zeitpunkten. <p><u>Interims-Analyse CARDINAL Part A</u></p> <p>Zum Zwecke der Einreichung der Zulassungsunterlagen wurde eine Interimsanalyse der Arzneimittelsicherheits- und Wirksamkeitsdaten für Part A durchgeführt, nachdem alle</p>

		<p>Patienten Part A abgeschlossen hatten und die Daten bereinigt worden waren. Da die Analyse in Part A die primäre Analyse der Studienhypothese darstellt, ist keine Typ-I-Fehleranpassung erforderlich.</p> <p><u>Analysepopulationen CARDINAL Part A</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Full analysis set (FAS)</i> Die ITT-Population besteht aus allen Probanden, die mindestens eine Dosis (einschließlich Teildosen) der Studienmedikation erhalten haben. Alle Probanden der ITT-Population werden in den vollständigen Analysesatz aufgenommen. Die Analysen zur Wirksamkeit werden an der FAS durchgeführt. Für die Analyse werden die FAS und die ITT-Population im statistischen Analyseplan (SAP) als austauschbar betrachtet, der Begriff FAS wird jedoch bevorzugt verwendet. 2. <i>Per-protocol set</i> Die Per-Protokoll-Population (PP) ist definiert als eine Untergruppe des FAS, die keine wesentlichen Protokollabweichungen aufweisen, die sich auf ihre Wirksamkeitsbewertungen auswirken. Ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte werden für die PP-Population analysiert. 3. <i>Safety analysis set</i> Probanden, die mindestens eine Dosis (einschließlich einer Teildosis) der Studienmedikation erhalten haben, werden in den Arzneimittelssicherheits-Datensatz aufgenommen. Bei dieser Studie ist zu beachten, dass der Arzneimittelssicherheits-Datensatz mit dem FAS identisch ist. 4. <i>Pharmacokinetic analysis</i> Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und auswertbare Pharmakokinetik-Konzentrationen aufweisen, werden in den Pharmakokinetik-Analyse-Datensatz aufgenommen. 5. <i>Pharmacodynamic analysis set</i> Alle Probanden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und von denen mindestens eine auswertbare Pharmakodynamik-Probe während Teil A verfügbar ist, werden in die Pharmakodynamik-Analyse-Population aufgenommen. <p><u>Subgruppen-Analysen CARDINAL Part A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65, ≥ 65), • Geschlecht (weiblich, männlich), • Baseline-Körpergewicht (< 75 kg, ≥ 75 kg), • Anzahl der EKT innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn (≤ 2, > 2-4, > 4), • Baseline-Hb-Wert (< 8,5 g/dL, ≥ 8,5 g/dL), • Vorherige Rituximab-Therapie und/oder zytotoxische Therapie (Ja, Nein)
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Analysepopulationen CARDINAL Part B</u></p> <p>Die Patienten in Teil B sind eine Untergruppe der Patienten in Teil A. Alle Patienten, die Teil A abgeschlossen haben, einschließlich derjenigen, die Transfusionen erhielten, kamen für Teil B in Frage. Patienten, die in Teil A aus der Studie ausschieden, einschließlich derjenigen, die verbotene Begleitmedikamente erhielten, waren nicht zur Teilnahme an Teil B zugelassen.</p> <p>Die Analysepopulationen in Part B entsprechen den Definitionen in Part A.</p> <p><u>Statistische Hypothesen CARDINAL Part B</u></p> <p>Es werden keine formalen statistischen Hypothesen geprüft. Die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte sind in erster Linie deskriptiv.</p> <p><u>Analyse Zielkriterien CARDINAL Part B</u></p> <p>1. Kontinuierlichen Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Wert, • Bilirubin (gesamt), • Anzahl der Transfusionen und totalen Transfusionseinheiten, • Jährliche Anzahl von Transfusionen und annualisierte Transfusionseinheiten. Für die annualisierte Anzahl der Transfusionen und die annualisierten Transfusionseinheiten werden alle Daten aus Teil B berücksichtigt. Die annualisierten Werte werden für jeden Patienten nach der folgenden Formel berechnet: $\text{Annualisierter Wert} = \frac{\text{Anzahl Events während Studie}}{\text{Gesamtzahl Studientage}} * 365,25$ <ul style="list-style-type: none"> • LDH, • Haptoglobin, • Retikulozytenzahl, • FACIT-<i>Fatigue</i> Wert, • EQ-5D-Indexwert, • EQ-5D-5L visuelle Analogskala, • SF-12-Score der physischen Komponente (PCS) und der mentalen Komponente (MCS), • SF-12-Subskalenwerte. <p>Es werden Liniendiagramme der mittleren Hb- und Bilirubin-Werte über die Zeit, beginnend bei Baseline/Tag 0, dargestellt. Zusätzlich wird ein Liniendiagramm der mittleren Veränderung des Hb-Wertes im Zeitverlauf ausgehend vom Baselinewert dargestellt, beginnend mit Baseline/Tag 0.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Kategoriale Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz einer angeforderten symptomatischen Anämie, • Inzidenz anderer CAD-bezogener Symptome, • <i>Patient's global impression of change</i> (PGIC), • <i>Patient's global impression of [fatigue] severity</i> (PGIS), • EQ-5D-5L. <p><u>Interims-Analysen CARDINAL Part B</u></p> <p>Zum Zwecke der Einreichung von Zulassungsanträgen wurde eine Zwischenanalyse der Arzneimittelsicherheits- und Wirksamkeitsdaten für Part B durchgeführt (nachdem alle Patienten Part A abgeschlossen hatten und Part B noch lief). Zusätzliche Interimsanalysen der Daten von Part B können nach dem Ermessen des Sponsors durchgeführt werden, um Zwischenergebnisse zur Arzneimittelsicherheit und Wirksamkeit für die Zwecke von Zulassungsanträgen, Veröffentlichungen oder für die zukünftige Planung zu erhalten.</p> <p><u>Fehlende Messwerte CARDINAL Part A und Part B</u></p> <p>Es wurden Bemühungen unternommen, um fehlende Werte zu minimieren. Wenn ein Proband die Studienbehandlung vorzeitig abbricht, wird er gebeten, die Studienbeurteilungen bei der ET/Sicherheits-Follow-Up-Untersuchung zu vervollständigen. Da die Dauer des Behandlungszeitraums in Part B variiert, werden die Wirksamkeitseindpunkte nach Besuch bis zu 12 Monaten in Part B zusammengefasst. Zusätzliche Zusammenfassungen über 12 Monate hinaus können in Abhängigkeit vom Rekrutierungsmuster, d. h. der Anzahl der Probanden, die an Besuchen nach dem Besuch in Woche 77 teilnehmen, berechnet werden. Die AE-Endpunkte werden in Part B bis zum LPLV zusammengefasst.</p> <p>Für einen QoL-Endpunkt wird im Falle fehlender Daten der Gesamtwert entsprechend der Bestimmung für fehlende Bereiche im Berechnungsalgorithmus des Werts geschätzt. Wenn zum Beispiel bei einem Probanden bei einem Besuch Daten im FACIT-F-Fragebogen fehlen, wird der anteilige FACIT-F-Score berechnet, wenn mehr als 50 % der Items (mindestens 7 von 13 Items) verfügbar sind. Andernfalls fehlt der Wert.</p> <p>Für die Analyse von SAR und Begleitmedikamenten/-verfahren wird der entsprechende Studientag leer gelassen, wenn das Datum für den Beginn/das Ende eines AEs/eines Begleitmedikaments/eines Verfahrens ganz oder teilweise fehlt. Aus den unvollständigen oder fehlenden Daten werden jedoch Rückschlüsse gezogen, um die Medikamente als vorhergehend und/oder begleitend und die AEs als behandlungsnotwendig oder nicht behandlungsnotwendig einzustufen.</p>
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	In die Studie CARDINAL Part A wurden $N = 24$ Patienten aufgenommen und haben mindestens eine Dosis Sutimlimab erhalten. Bei $N = 22$ Patienten wurde die Behandlung mit Sutimlimab in der Langzeit-Erweiterungsphase CARDINAL Part B fortgesetzt. Für Details zum Patientenfluss siehe Abbildung 4-18.																								
13	Aufnahme/Rekrutierung	Studienbeginn von CADINAL Part A war der 5. März 2018 (erste Visite des ersten Patienten), Studienende Part A war am 11. Juli 2019 (letzte Visite des letzten Patienten). Alle Patienten, die bis zum Ende von CADINAL Part A Sutimlimab erhielten, konnten in die Erweiterungsphase CADRINAL Part B übernommen werden. CARDINAL Part B endete am 5. Oktober 2021 (letzte Visite des letzten Patienten).																								
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	CARDINAL untersuchte $N = 24$ Patienten mit erheblicher Krankheitsschwere, d.h. erwachsene Patienten mit symptomatischer primärer CAD, bei denen in der jüngeren Krankengeschichte eine EKT erforderlich war (d.h. mindestens eine Transfusion in den letzten 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie). Für das Alter der untersuchten Patientengruppe wurden $Mdn = 71.5$, $M = 71.3$ und $SD = 8.18$ Jahre berichtet, für das Geschlecht 15 Frauen und 9 Männer, für den BMI $Mdn = 23.7$, $M = 24.3$ und $SD = 4.21$ kg/m ² .																								
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend (einarmige Studie).																								
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p><u>Anzahl ausgewerteter Patienten per Analyse-Set CARDINAL Part A</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse-Set</th> <th>6,5g Sutimlimab ($N = 17$)</th> <th>7.5g Sutimlimab ($N = 7$)</th> <th>Total ($N = 24$)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS</td> <td>17 (100%)</td> <td>7 (100%)</td> <td>24 (100%)</td> </tr> <tr> <td>SAS</td> <td>17 (100%)</td> <td>7 (100%)</td> <td>24 (100%)</td> </tr> <tr> <td>PPS</td> <td>16 (94,1%)</td> <td>6 (85,7%)</td> <td>22 (91,7%)</td> </tr> <tr> <td>PKS</td> <td>17 (100%)</td> <td>7 (100%)</td> <td>24 (100%)</td> </tr> <tr> <td>PDS</td> <td>17 (100%)</td> <td>7 (100%)</td> <td>24 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>FAS: Full analysis set; SAS: Safety analysis set; PPS: Per protocol analysis-Set; PKS: Pharmacokinetica analysis set; PDS: Pharmacodynamic analysis set;</p>	Analyse-Set	6,5g Sutimlimab ($N = 17$)	7.5g Sutimlimab ($N = 7$)	Total ($N = 24$)	FAS	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)	SAS	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)	PPS	16 (94,1%)	6 (85,7%)	22 (91,7%)	PKS	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)	PDS	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)
Analyse-Set	6,5g Sutimlimab ($N = 17$)	7.5g Sutimlimab ($N = 7$)	Total ($N = 24$)																							
FAS	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)																							
SAS	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)																							
PPS	16 (94,1%)	6 (85,7%)	22 (91,7%)																							
PKS	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)																							
PDS	17 (100%)	7 (100%)	24 (100%)																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		<p><u>Anzahl ausgewerteter Patienten per Analyse-Set</u> <u>CARDINAL Part B</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Analyse-Set</th> <th>6,5g Sutimlimab (N = 16)</th> <th>7,5g Sutimlimab (N = 6)</th> <th>Total (N = 22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAS</td> <td>16 (100%)</td> <td>6 (100%)</td> <td>22 (100%)</td> </tr> <tr> <td>SAS</td> <td>16 (100%)</td> <td>6 (100%)</td> <td>22 (100%)</td> </tr> <tr> <td>PKS</td> <td>16 (100%)</td> <td>6 (100%)</td> <td>22 (100%)</td> </tr> <tr> <td>PDS</td> <td>16 (100%)</td> <td>6 (100%)</td> <td>22 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>FAS: Full analysis set; SAS: Safety analysis set; PPS: Per protocol analysis-Set; PKS: Pharmacokinetic analysis set; PDS: Pharmacodynamic analysis set;</p>	Analyse-Set	6,5g Sutimlimab (N = 16)	7,5g Sutimlimab (N = 6)	Total (N = 22)	FAS	16 (100%)	6 (100%)	22 (100%)	SAS	16 (100%)	6 (100%)	22 (100%)	PKS	16 (100%)	6 (100%)	22 (100%)	PDS	16 (100%)	6 (100%)	22 (100%)
Analyse-Set	6,5g Sutimlimab (N = 16)	7,5g Sutimlimab (N = 6)	Total (N = 22)																			
FAS	16 (100%)	6 (100%)	22 (100%)																			
SAS	16 (100%)	6 (100%)	22 (100%)																			
PKS	16 (100%)	6 (100%)	22 (100%)																			
PDS	16 (100%)	6 (100%)	22 (100%)																			
Sdfn m,14t 17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.4.2.3.3.																				
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt.																				
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung in Abschnitt 4.4.2.3.3.4.																				
Diskussion																						
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Die CARDINAL-Studie hat den primären Endpunkt klar erfüllt. Von den 24 Patienten im FAS erreichten 13 Patienten die Kriterien für den zusammengesetzten primären Endpunkt: Die untere Grenze der Responder-Rate lag signifikant bei > 30 % (54,2 %, 95%-KI: 32,8 % bis 74,4 %), was als Schwelle definiert worden war. Die zusätzlich erhobenen Laborparameter, insbesondere deren zeitlicher Verlauf, legen den Schluss nahe, dass Sutimlimab kausal ursächlich diesen Behandlungserfolg bedingte.</p> <p>Die Behandlung von Sutimlimab bei erwachsenen Patienten mit CAD weist ein gutes Sicherheitsprofil auf.</p>																				
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen Daten aus Zentren bzw. von Patienten aus Deutschland vor.																				
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.																				
a: nach TREND 2004																						

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

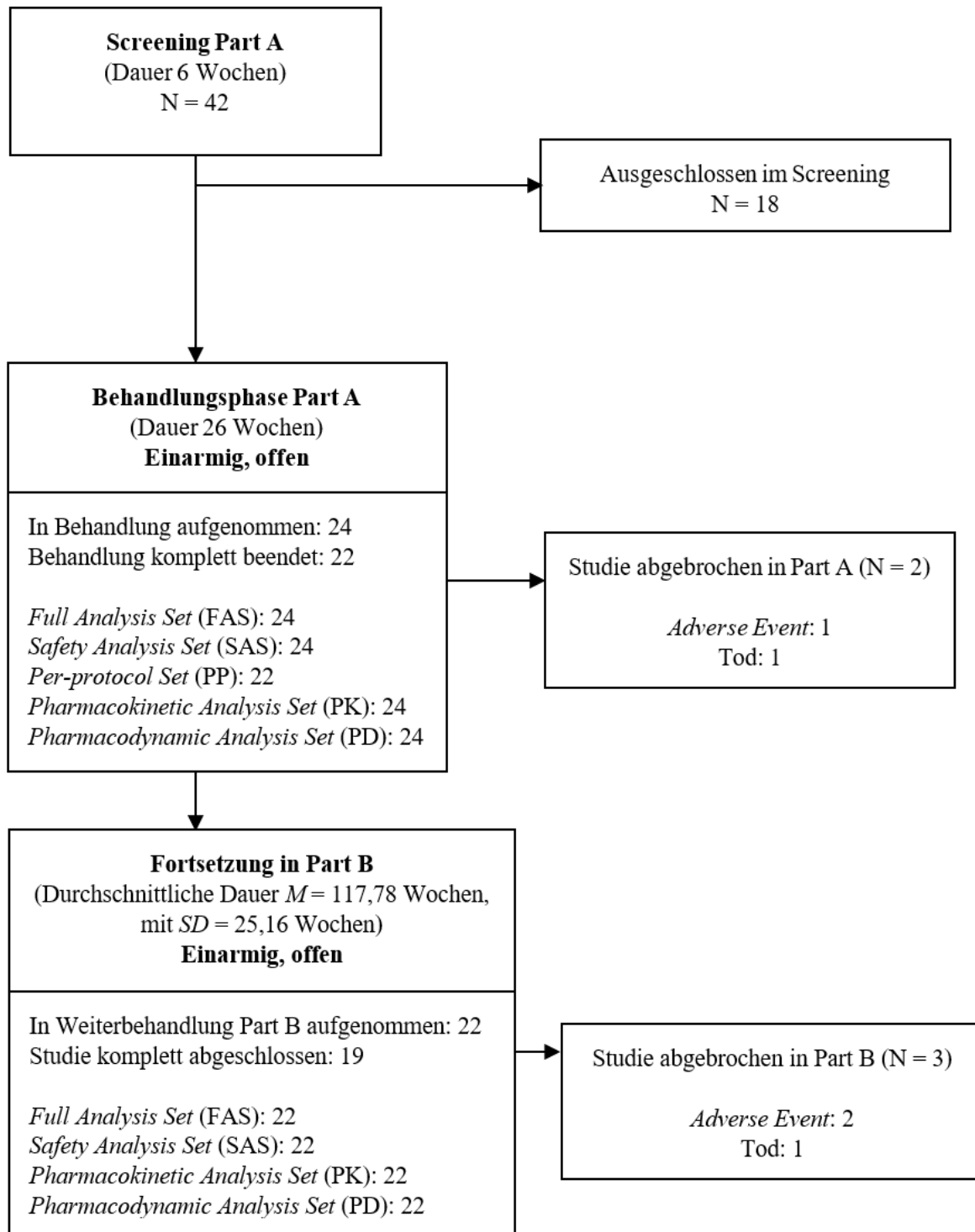


Abbildung 4-18: Flow-Chart Patientenfluss für Studie CARDINAL (NCT03347396)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CARDINAL (NCT03347396)

Studie: **CARDINAL (NCT03347396)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report BIVV009-03: A Phase 3, Pivotal, Open-Label, Multicenter Study to assess the efficacy and safety of BIVV009 in patients with Primary Cold Agglutinin Disease who have a recent history of blood transfusion	CARDINAL

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Zuordnung zu Behandlungsgruppen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher wurden keine Gruppen zeitlich parallel verfolgt.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, gibt es keine vergleichbaren Gruppen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung von Patienten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie. Daher erfolgte keine Verblindung von behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Wirksamkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Arzneimittel-Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Endpunkt: Explorative Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene, einarmige Studie, daher erfolgte keine Verblindung der Endpunkterheber.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt, wird keine abschließende Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen.

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CADENZA (NCT03347422)

Studie: **CADENZA (NCT03347422)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report BIVV009-04: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 in Patients with Primary Cold Agglutinin Disease Without a Recent History of Blood Transfusion	CADENZA

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie CADENZA Part A handelt es sich um eine randomisierte aktivkontrollierte Phase III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CADENZA Part A handelt es sich um eine randomisierte aktivkontrollierte Phase III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CADENZA Part A handelt es sich um eine randomisierte aktivkontrollierte Phase III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CADENZA Part A handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und aktivkontrollierte Phase III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines computerbasierten IRT-Systems erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten und behandelnde Personen waren verblindet. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie CADENZA Part A als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Primärer Wirksamkeits-Endpunkt: Responder-Rate

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CADENZA Part A handelt es sich um eine doppelblinde Phase III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Patienten und Behandler ist gegeben, dass die Erhebung der Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diesen primären Wirksamkeits-Endpunkt als niedrig eingestuft.

Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:**Mittlere Veränderung der Hb-, Bilirubin-, LDH-, FACIT-Skala-Werte zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung vs. Baseline; Inzidenz symptomatischer Anämie sowie spezifischer Komplikationen der CAD zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CADENZA Part A handelt es sich um eine doppelblinde Phase III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Patienten und Behandler ist gegeben, dass die Erhebung aller sekundären Wirksamkeit-Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für alle diese sekundären Wirksamkeits-Endpunkte als niedrig eingestuft.

Arzneimittel-Sicherheits-Endpunkte:

Inzidenz von *treatment-emergent AEs* (TEAEs) und *treatment-emergent serious AEs* (TESAEs); Veränderung bzgl. Baseline in den Klinischen Labortests, Laborparametern für SLE, Vitalzeichen, EKG-Parametern, Befunden der Körperlichen Untersuchungen; Inzidenz von Infektionen mit Schweregrad ≥ 3 (d.h. Notwendigkeit von IV Antibiotikagabe)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CADENZA Part A handelt es sich um eine doppelblinde Phase III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Verblindung der Patienten und Behandler ist gegeben, dass die Erhebung aller Arzneimittel-Sicherheits-Endpunkte ohne Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Studienmedikation stattfand. Bei der Auswertung wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Abweichungen von der im SAP präspezifizierten Methodik sind durch die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung begründet. Die Darstellung der Studienergebnisse erfolgte daher nicht ergebnisabhängig. Des Weiteren konnten keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Somit wird das Verzerrungspotenzial für alle diese Arzneimittel-Sicherheits-Endpunkte als niedrig eingestuft.
