

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Sutimlimab

Datum der Veröffentlichung: 3. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien	8
2.3 Endpunkte	17
2.3.1 Mortalität	17
2.3.2 Morbidität	18
2.3.3 Lebensqualität	26
2.3.4 Sicherheit	27
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	30
2.4 Statistische Methoden	31
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	35
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	37
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	37
3.2 Mortalität	43
3.3 Morbidität	44
3.3.1 Therapieansprechen (ergänzend)	44
3.3.2 Allgemeiner Gesundheitszustand	46
3.3.3 Fatigue	47
3.3.4 Thromboembolische Ereignisse	48
3.4 Lebensqualität	49
3.5 Sicherheit	51
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	56
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sutimlimab	56
4.2 Design und Methodik der Studien	56
4.3 Mortalität	58
4.4 Morbidität	58
4.5 Lebensqualität	59
4.6 Sicherheit	59
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	62
Referenzen	67
Anhang	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CADENZA	9
Tabelle 3: Charakterisierung der Studie CARDINAL	12
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie CADENZA	15
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studie CARDINAL	15
Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CADENZA	16
Tabelle 7: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CARDINAL ...	16
Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien CADENZA und CARDINAL	17
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CADENZA (RCP)	30
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CARDINAL	31
Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie CADENZA (RCP)	35
Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CADENZA	36
Tabelle 13: Allgemeine Angaben, Studie CADENZA	37
Tabelle 14: Allgemeine Angaben, Studie CARDINAL	37
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation CADENZA	38
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation CARDINAL	40
Tabelle 17: Therapieansprechen, Studie CADENZA (RCP); FAS	44
Tabelle 18: Therapieansprechen, Studie CARDINAL Teil A; FAS	45
Tabelle 19: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L-VAS, Studie CADENZA (RCP); FAS	46
Tabelle 20: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L-VAS, Studie CARDINAL; FAS	46
Tabelle 21: Fatigue mittels FACIT-Fatigue, Studie CADENZA (RCP); FAS	47
Tabelle 22: Fatigue mittels FACIT-Fatigue, Studie CARDINAL; FAS	48
Tabelle 23: Lebensqualität mittels SF-12, Studie CADENZA (RCP); FAS	49
Tabelle 24: Lebensqualität mittels SF-12, Studie CARDINAL; FAS	50
Tabelle 25: Zusammenfassung der UE, Studie CADENZA (RCP); Sicherheitspopulation	51
Tabelle 26: Zusammenfassung der UE, Studie CARDINAL Teil A und Teil B; Sicherheitspopulation	51
Tabelle 27: UE mit Inzidenz ≥ 20 %, Studie CADENZA (RCP); Sicherheitspopulation	52
Tabelle 28: UE mit Inzidenz ≥ 20 %, Studie CARDINAL Teil A und Teil B; Sicherheitspopulation	53

Tabelle 29: UE von besonderem Interesse, Studie CADENZA (RCP); Sicherheitspopulation.....	54
Tabelle 30: UE von besonderem Interesse, Studie CARDINAL Teil A und Teil B; Sicherheitspopulation	55
Tabelle 31: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CADENZA.....	63
Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CARDINAL.....	65
Tabelle 33: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C, Studie CADENZA; FAS	69
Tabelle 34: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C, Studie CARDINAL; FAS	69
Tabelle 35: Fatigue-Schweregrad mittels PGI-S, Studie CADENZA; FAS	70

Abkürzungsverzeichnis

ADA	Anti-Drug-Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
CAD	Kälteagglutinin-Krankheit (Cold Agglutinin Disease)
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EoT	Behandlungsende (End of Treatment)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale
FAS	Full Analysis Set
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
N	Anzahl
PCS	Physical Component Summary
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PRO	Patient-Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCP	Randomisiert kontrollierte Periode (Randomized Controlled Period)
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-12	Short-Form 12 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAT	Treatment Assessment Timepoint (Behandlungsbewertungszeitpunkt)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sutimlimab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sutimlimab in seiner Sitzung am 28. März 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 2. Januar 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 3. April 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Sutimlimab (Enjaymo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [15].

Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (CAD).

Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis abhängig vom Körpergewicht. Für Personen mit einem Gewicht von 39 bis weniger als 75 kg beträgt die empfohlene Dosis 6.500 mg und für Personen mit einem Gewicht von 75 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 7.500 mg. Sutimlimab ist in den ersten 2 Wochen wöchentlich intravenös zu verabreichen; danach erfolgt die Verabreichung alle 2 Wochen. Sutimlimab ist ausschließlich für die kontinuierliche Anwendung als chronische Therapie vorgesehen, sofern das Absetzen von Sutimlimab nicht klinisch indiziert ist [15].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Sutimlimab				
CADENZA ¹⁾ (BIVV009-04)	Ja	Ja	Ja	-
CARDINAL ¹⁾²⁾ (BIVV009-03)	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Es handelt sich um eine Nicht-vergleichende Studie mit relevantem zusätzlichem Anwendungsgebiet: Mind. eine Transfusion innerhalb der letzten 6 Monate vor Behandlungsbeginn.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen den Studien, auf denen die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen basiert.

Zur Nutzenbewertung für Sutimlimab herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Sutimlimab [22]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [14]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie BIVV009-04 (Teil A), [11,23,24]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie BIVV009-03 (Teil A und Teil B), [5,6,7,8,9,10]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Sutimlimab basieren auf den Zulassungsstudien CADENZA (BIVV009-04) und CARDINAL (BIVV009-03). Die Studien und die jeweils eingesetzte Intervention werden in Tabelle 2 und 4 (CADENZA) bzw. Tabelle 3 und 5 (CARDINAL) charakterisiert. Teil B der Studie CADENZA wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Bei gleichzeitiger Darstellung der Langzeitdaten der Studie CARDINAL liefert das einarmige Studiendesign mit einem kleinen Stichprobenumfang ($n = 39$) keine relevante Zusatzinformation.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CADENZA

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Behandlung von Personen mit primärer CAD ohne Bluttransfusion in der jüngeren Krankengeschichte¹.</p> <p>Studienablauf <u>CADENZA Teil A</u> 1. Screening-Phase: 6 Wochen (Tag -42 bis -1) 2. Behandlungsphase: 25 Wochen (Tag 0 bis Tag 175) 3. Behandlungsende/EoT: Eine Woche nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation (Woche 26/Tag 182) Nach Abschluss von Teil A war zu Woche 26 ein Übergang in die Open-Label-Erweiterungsstudie CADENZA Teil B möglich. <u>CADENZA Teil B</u> Unkontrollierte Open-Label-Erweiterungsstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit und Dauerhaftigkeit der Response (12 Monate). Teilnehmende aus dem Kontrollarm durften in den Behandlungsarm wechseln. Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Männer und Frauen, die beim Screening ≥ 18 Jahre alt sind. • Körpergewicht von ≥ 39 kg beim Screening. • Bestätigte Diagnose einer primären CAD auf Grundlage folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chronische Hämolyse, ○ polyspezifischer DAT positiv, ○ monospezifischer DAT deutlich positiv auf C3d, ○ Kälteagglutinin-Titer ≥ 64 bei 4°C, ○ IgG-DAT $\leq 1+$ und ○ keine offenkundige maligne Erkrankung. • Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dl. • Bilirubin-Spiegel oberhalb des normalen Referenzbereichs, auch bei Personen mit Gilbert-Syndrom. • Ferritin-Werte oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs. Die gleichzeitige Behandlung mit Eisenergänzungspräparaten war zulässig, wenn die Person in den vorangegangenen 4 Wochen auf eine stabile Dosis eingestellt war². • Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden CAD-bezogenen Anzeichen oder Symptome während der 3 Monate vor Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomatische Anämie, definiert durch: Fatigue, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Benommenheit, Schmerzen in der Brust. ○ Akrozyanose. ○ Raynaud-Syndrom. ○ Hämoglobinurie. ○ Beeinträchtigende Kreislaufsymptome. ○ Gravierendes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose). • Knochenmarkbiopsie während der 6 Monate vor Baseline ohne offensichtliche Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung oder andere hämatologische Malignität. Eine zusätzliche Knochenmarkbiopsie ist erforderlich, wenn das vorherige Knochenmark vom Sponsor als ungeeignet für die Analyse erachtet wird.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Impfungen gegen bekapselte bakterielle Erreger (<i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Meningococcus</i> vom Serotyp B, <i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Streptokokkus pneumoniae</i>) innerhalb von 5 Jahren vor Studienaufnahme. • Teilnehmende mussten bereit sein, Bluttransfusionen zu erhalten, wenn sie hierfür die Eignungskriterien während des Behandlungszeitraums der Studie erfüllten. Personen, 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>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kälteagglutinin-Syndrom als Folge einer Infektion, einer rheumatologischen Erkrankung oder einer aktiven hämatologischen Malignität. • Bluttransfusion innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening oder mehr als eine Bluttransfusion innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening. • Klinisch relevante Infektion jeglicher Art innerhalb des Monats vor Aufnahme in die Studie (z. B. aktive Hepatitis C, Pneumonie). • Klinische Diagnose eines SLE oder einer anderen Autoimmunerkrankung mit ANA-Nachweis beim Screening. ANA-Nachweis über längere Dauer ohne damit verbundene klinische Symptome wurden im Rahmen der bestätigenden Überprüfung der Eignung der Patientin / des Patienten von Fall zu Fall beurteilt. • 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.
Intervention und Zahl der Personen	<p>Gescreent gesamt: N = 66 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 42 Intervention: N = 22 Kontrolle: N = 20</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren 27 Studienzentren in 13 Ländern (Österreich (1), Frankreich (3), Deutschland (1), Israel (1), Italien (2), Norwegen (1), Spanien (2), Niederlande (2), Vereinigtes Königreich (2), Japan (4), Australien (2), Kanada (1), Vereinigte Staaten (5)).</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <p>Teil A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste Person: 06.03.2018 • Abschluss letzte Person: 29.09.2020 • Finaler Studienbericht für Teil A (präspezifizierter Interim-Report): 11.0.2021³⁾; dieser wurde für die Nutzenbewertung herangezogen. <p>Teil B Abschluss letzte Person: 03.12.2021</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Teil A</p> <p>Primärer Endpunkt Therapieansprechen, zusammengesetzter Endpunkt (Anstieg Hb-Werte <u>und</u> keine Bluttransfusion <u>und</u> keine weitere CAD-Behandlung zwischen Woche 5 und 26).</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Hb-Werts gegenüber Baseline. • Veränderung des Bilirubin-Werts gegenüber Baseline. • Veränderung der FACIT-Fatigue gegenüber Baseline. • Veränderung der LDH-Werte gegenüber Baseline. • Inzidenz symptomatischer Anämie⁴⁾.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EQ-5D-5L und SF-12 gegenüber Baseline. • Anteil Personen mit einem Hb-Wert ≥ 12 g/dl. • Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen nach den ersten 5 Wochen der Verabreichung des Studienmedikaments. • Normalisierung der Bilirubin-Werte. • Normalisierung der LDH-Werte. • Normalisierung der Haptoglobin-Werte. • PGI-C zur Beurteilung der von den Patientinnen und Patienten wahrgenommenen Veränderungen der CAD-Krankheitslast. • PGI-S zur Beurteilung der von den Patientinnen und Patienten wahrgenommenen Veränderungen der Fatigue. • Inzidenz von behindernden Kreislaufsymptomen⁵⁾. • Gesamtinanspruchnahme von medizinischen Leistungen zu EoT⁶⁾. <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von TEAE und TESAE. • Inzidenz von Infektionen mit Schweregrad ≥ 3 (d. h. Notwendigkeit von Antibiotikagabe i.v.). • Inzidenz eines hämolytischen Durchbruchs (schneller Abfall des Hb-Werts ≥ 2 g/dl in Verbindung mit einem Anstieg von LDH/Bilirubin und/oder Abnahme von Haptoglobin seit dem letzten geplanten Besuch) bis EoT in Woche 26. <p>Teil B</p> <p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborparameter: Hb, Bilirubin, Haptoglobin, LDH. • PRO-Instrumente: FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L, SF-12, PGI-S, PGI-C. • Anzahl Transfusionen. • Gesamtinanspruchnahme von medizinischen Leistungen⁶⁾. <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von TEAE und TESAE. • Inzidenz eines hämolytischen Durchbruchs. • Inzidenz von Infektionen mit Schweregrad ≥ 3 (d. h. Notwendigkeit von Antibiotikagabe i.v.).

¹⁾ Maximal eine Bluttransfusion im letzten Jahr und keine Bluttransfusion in den letzten 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie.

²⁾ Erlaubte Begleitmedikationen siehe Tabelle 4.

³⁾ Der Datenbankschluss für Teil A erfolgte laut EPAR am 11./12.11.2020 zusammen mit der Entblindung.

⁴⁾ Operationalisierung unzureichend beschrieben. Graduierung unklar und teilweise nicht definiert: Validität des Instruments zur Erhebung kann nicht als gegeben angesehen werden.

⁵⁾ Behindernde Kreislaufsymptome: Unklare Definition und Operationalisierung.

⁶⁾ Der pU legt keine Daten zur Hospitalisierung vor, der Endpunkt wurde erst mit Protokolländerung 3 am 09.03.2018 aufgenommen.

Abkürzungen: ANA: Antinukleärer Antikörper; CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; DAT: Direkter Antihuman-Globulintest; EoT: Behandlungsende; EPAR: European Public Assessment Report; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; IgG: Immunglobulin G; LDH: Laktatdehydrogenase; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient-Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-12: Short-Form 12 Health Survey; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; TESAE: Treatment-Emergent Serious Adverse Event.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie CARDINAL

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Unkontrollierte Open-Label-Studie (Phase III). Behandlung von Personen mit CAD, die mind. eine Bluttransfusion innerhalb der letzten 6 Monate vor Behandlungsbeginn erhalten haben.</p> <p>Studienablauf <u>CARDINAL Teil A</u> 1. Screening-Phase: 6 Wochen (Tag -42 bis -1) 2. Behandlungsphase, Teil A: 25 Wochen (Tag 0 bis Tag 175) 3. Behandlungsende/EoT: Eine Woche nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation in Teil A (Woche 26 / Tag 182) Nach Abschluss von Teil A war zu Woche 26 ein Übergang in die Erweiterungsstudie Teil B möglich.</p> <p><u>CARDINAL Teil B</u> Behandlungsphase, Teil B: 2 Jahre nach Austritt der letzten Person aus Teil A. Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Männer und Frauen, die beim Screening ≥ 18 Jahre alt sind. • Körpergewicht ≥ 39 kg beim Screening. • Bestätigte Diagnose einer primären CAD auf Grundlage folgender Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Chronische Hämolyse, ○ polyspezifischer DAT positiv, ○ monospezifischer DAT deutlich positiv auf C3d, ○ Kälteagglutinin-Titer ≥ 64 bei 4°C, ○ IgG-DAT $\leq 1+$ und ○ keine offenkundige maligne Erkrankung. • Vorgeschichte von mindestens einer dokumentierten Bluttransfusion innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie¹⁾. • Hb-Wert $\leq 10,0$ g/dl. • Bilirubin-Spiegel oberhalb des normalen Referenzbereichs, auch bei Personen mit Gilbert-Syndrom. • Ferritin-Werte oberhalb der unteren Grenze des Normalbereichs. Die gleichzeitige Behandlung mit Eisenergänzungspräparaten war zulässig, wenn die Person in den vorangegangenen 4 Wochen auf einer stabilen Dosis eingestellt war²⁾. • Vorhandensein eines oder mehrerer der folgenden CAD-bezogenen Anzeichen oder Symptome während der 3 Monate vor Baseline: <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptomatische Anämie, definiert durch: Fatigue, Schwäche, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Benommenheit, Schmerzen in der Brust. ○ Akrozyanose. ○ Raynaud-Syndrom. ○ Hämoglobinurie. ○ Beeinträchtigende Kreislaufsymptome. ○ Gravierendes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose). • Knochenmarkbiopsie während der 6 Monate vor Baseline ohne offensichtliche Hinweise auf eine lymphoproliferative Erkrankung oder andere hämatologische Malignität. Eine zusätzliche Knochenmarkbiopsie ist erforderlich, wenn das vorherige Knochenmark vom Sponsor als ungeeignet für die Analyse erachtet wird.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Impfungen gegen bekapselte bakterielle Erreger (<i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Meningococcus</i> vom Serotyp B, <i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Streptokokkus pneumoniae</i>) innerhalb von 5 Jahren vor Studienaufnahme. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kälteagglutinin-Syndrom als sekundäre Folge einer Infektion, einer rheumatologischen Erkrankung oder einer aktiven hämatologischen Malignität. • Klinisch relevante Infektionen jeglicher Art innerhalb des Monats vor Aufnahme in die Studie (z. B. aktive Hepatitis C, Pneumonie). • Klinische Diagnose eines SLE oder anderer Autoimmunerkrankungen mit ANA beim Screening. • Behandlung mit Rituximab-Monotherapie binnen 3 Monaten oder mit Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Medikamenten) binnen 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie.
Intervention und Zahl der Personen	<p>Gescreent: N = 42 Eingeschlossen Teil A: N = 24 Eingeschlossen Teil B: N = 22</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studienzentren 16 Studienzentren³⁾ in 8 Ländern (Vereinigte Staaten (3), Australien (1), Deutschland (3), Frankreich (2), Italien (2), Japan (2), Norwegen (2), Vereinigtes Königreich (1)).</p> <p>Studienzeitraum und Durchführung</p> <p>Teil A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste Person: 05.03.2018 • Letzte Visite der/des letzten Studienteilnehmenden in Teil A: 11.07.2019 • Studienbericht für Teil A: 19.11.2019 (vorliegend)⁴⁾; dieser wurde für die Nutzenbewertung herangezogen. <p>Teil B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Letzte Visite der/des letzten Studienteilnehmenden in Teil B: 05.10.2021 • Interim-Report für Teil B: 13.11.2019 • Finaler Studienbericht für Teil B: 24.02.2022 (vorliegend)
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt (Teil A) Therapieansprechen, zusammengesetzter Endpunkt (Anstieg Hb-Werte <u>und</u> keine Bluttransfusion <u>und</u> keine weitere CAD-Behandlung zwischen Woche 5 und 26).</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte (Teil A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Hb-Werts gegenüber Baseline. • Veränderung des Bilirubin-Werts gegenüber Baseline. • Veränderung der FACIT-Fatigue gegenüber Baseline. • Veränderung der LDH-Werte gegenüber Baseline. • Anzahl Transfusionen nach den ersten 5 Wochen unter Sutimlimab-Behandlung. <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte (Teil A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Transfusion nach den ersten 5 Wochen der Verabreichung des Studienmedikaments. • Mittlere Veränderung des EQ-5D-5L und SF-12. • Inzidenz einer symptomatischen Anämie⁵⁾. • Normalisierung der Bilirubin-Werte. • Normalisierung der LDH-Werte. • Normalisierung der Haptoglobin-Werte. • Hb-Wert ≥ 12 g/dl.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen nach den ersten 5 Wochen der Verabreichung des Studienmedikaments. • PGI-C zur Beurteilung der von den Patientinnen und Patienten wahrgenommenen Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands. • PGI-S zur Beurteilung der von den Patientinnen und Patienten wahrgenommenen Veränderungen der Fatigue. • Gesamtinanspruchnahme von medizinischen Leistungen zu EoT⁶⁾. • Inzidenz von behindernden Kreislaufsymptomen zum Zeitpunkt der Behandlungsbewertung⁷⁾. <p>Wirksamkeitsendpunkte (Teil B)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborparameter: Hb, Bilirubin, LDH, Haptoglobin. • PRO-Instrumente: FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L, SF-12, PGI-S, PGI-C. • Bedarf an Transfusionen. • Gesamtinanspruchnahme von medizinischen Leistungen zu EoT⁵⁾⁶⁾. <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von TEAE und TESAE. • Inzidenz von Infektionen mit Schweregrad ≥ 3 (d. h. Notwendigkeit von Antibiotikagabe i. v.). • Inzidenz eines hämolytischen Durchbruchs (schneller Abfall Hb-Wert ≥ 2 g/dl in Verbindung mit einem Anstieg von LDH/Bilirubin und/oder Abnahme von Haptoglobin seit dem letzten geplanten Besuch) bis EoT in Woche 26. • Bei Personen mit Heiminfusionen: UE, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion zu Hause eintreten.

¹⁾ Die Baseline-Visite und erste Infusion mit Sutimlimab sollten frühestens 7 Tage nach der letzten Transfusion stattfinden.

²⁾ Erlaubte Begleitmedikationen siehe Tabelle 5.

³⁾ In 22 Zentren wurde mind. 1 Person gescreent und in 16 Zentren wurde mind. 1 Person für die Aufnahme in die Studie rekrutiert. In Österreich und Belgien wurden Personen mit CAD gescreent, allerdings nicht in die Studie aufgenommen.

⁴⁾ Der Datenbankschluss für Teil A erfolgt laut EPAR am 28.0.2019.

⁵⁾ Operationalisierung unzureichend beschrieben. Graduierung unklar und teilweise nicht definiert: Validität des Instruments zur Erhebung kann nicht als gegeben angesehen werden, der Endpunkt wurde erst mit Protokolländerung 3 am 09.03.2018 aufgenommen.

⁶⁾ Der pU legt keine Daten zur Hospitalisierung vor. Der Endpunkt wurde erst mit Protokolländerung 3 am 09.03.2018 aufgenommen.

⁷⁾ Behindernde Kreislaufsymptome: Unklare Definition und Operationalisierung.

Abkürzungen: ANA: Antinukleärer Antikörper; CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; DAT: Direkter Antihuman-Globulintest; EoT: Behandlungsende; EPAR: European Public Assessment Report; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; IgG: Immunglobulin G; LDH: Laktatdehydrogenase; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient-Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-12: Short-Form 12 Health Survey; SLE: Systemischer Lupus erythematodes; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; TESAE: Treatment-Emergent Serious Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie CADENZA

Intervention	Kontrolle
<p>Darreichungsform Intravenöse Sutimlimab-Injektion mittels Infusionspumpe in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung.</p> <p>Dosierungsschema</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6,5g-Dosis Sutimlimab bei < 75 kg und 7,5g-Dosis bei ≥ 75 kg Baseline-Körpergewicht. • Anfangsdosis (loading dose) an Tag 0 und Tag 7, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeweils alle folgenden 14 Tage. • Bei verpasster Dosis (außerhalb des Dosierungsfensters oder > 17 Tage seit letzter Dosis) sollen die Personen eine zusätzliche Anfangsdosis erhalten. 	<p>Placebo Wie Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation Rituximab-Monotherapie oder Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Arzneimitteln).</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die gleichzeitige Verabreichung von Erythropoietin und/oder einer täglichen Dosis Kortikosteroide (entsprechend ≤ 10 mg/Tag Prednison) war zulässig, sofern die/der Studienteilnehmende in den vorangegangenen 3 Monaten eine stabile Dosis eingenommen hatte. • Die gleichzeitige Einnahme von Vitamin-B12-, Folat- und Eisenpräparaten war zulässig, sofern die/der Studienteilnehmende in den vorangegangenen 4 Wochen eine stabile Dosis eingenommen hatte. • Personen, die während des 6-monatigen Behandlungszeitraums eine Bluttransfusion erhalten sollten, mussten folgende Transfusionskriterien erfüllen: Hb < 9 g/dl und symptomatisch oder Hb < 7 g/dl und asymptomatisch. 	

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin.

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studie CARDINAL

Intervention
<p>Darreichungsform Intravenöse Sutimlimab-Injektion mittels Infusionspumpe in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung.</p> <p>Dosierungsschema</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6,5g-Dosis Sutimlimab bei < 75 kg und 7,5g-Dosis bei ≥ 75 kg Baseline-Körpergewicht. • Anfangsdosis (loading dose) an Tag 0 und Tag 7, gefolgt von einer Erhaltungsdosis jeweils alle folgenden 14 Tage. • Bei verpasster Dosis (außerhalb des Dosierungsfensters oder > 17 Tage seit letzter Dosis) sollen die Personen eine zusätzliche Anfangsdosis erhalten.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation Rituximab-Monotherapie oder Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Arzneimitteln).</p> <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die gleichzeitige Verabreichung von Erythropoietin und/oder einer täglichen Dosis Kortikosteroide (entsprechend ≤ 10 mg/Tag Prednison) war zulässig, sofern die/der Studienteilnehmende in den vorangegangenen 3 Monaten eine stabile Dosis eingenommen hatte. • Die gleichzeitige Einnahme von Vitamin-B12-, Folat- und Eisenpräparaten war zulässig, sofern die/der Studienteilnehmende in den vorangegangenen 4 Wochen eine stabile Dosis eingenommen hatte. • Personen, die während des 6-monatigen Behandlungszeitraums eine Bluttransfusion erhalten sollten, mussten folgende Transfusionskriterien erfüllen: Hb < 9 g/dl und symptomatisch oder Hb < 7 g/dl und asymptomatisch.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin.

Protokolländerungen

In der Studie CADENZA wurden 5 globale und 6 länderspezifische Änderungen des Originalprotokolls vom 24.08.2017 vorgenommen. Protokollversion 3 vom 21.03.2018 trat nach Einschluss bzw. Screening der/des ersten Studienteilnehmenden am 06.03.2018 in Kraft. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Personen jeweils unter den verschiedenen Protokoll-Amendments eingeschlossen und untersucht wurden. In Tabelle 6 finden sich Protokolländerungen, deren Relevanz für die Nutzenbewertung aber als gering eingeschätzt wird.

Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CADENZA

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 5 vom 19.07.2018 (global)	<ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen des PGI-S auf Anraten der FDA, nachdem er mit Protokollversion 1.1 gestrichen wurde. Ergänzung, dass Personen, die während des Screening-/Beobachtungszeitraums eine Bluttransfusion erhalten haben, frühestens 7 Tage nach der Bluttransfusion zum Baseline-Besuch kommen; bei Personen, die eine Bluttransfusion erhalten haben, hätte der Screening-Zeitraum von 6 auf 7 Wochen verlängert werden können.

Abkürzungen: FDA: U.S. Food and Drug Administration; PGI-S: Patient Global Impression of Severity.

In der Studie CARDINAL wurden 6 globale und 5 länderspezifische Änderungen des Originalprotokolls vom 24.08.2017 vorgenommen. Protokollversion 3 vom 09.03.2018 trat nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden am 05.03.2018 in Kraft. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Personen jeweils unter den verschiedenen Protokoll-Amendments eingeschlossen und untersucht wurden. In Tabelle 7 finden sich Protokolländerungen, deren Relevanz für die Nutzenbewertung aber als gering eingeschätzt wird.

Tabelle 7: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie CARDINAL

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 09.03.2018 (global)	Personen, die in Teil A unerlaubte Medikation erhalten haben, werden von Teil B ausgeschlossen. Dies betrifft nicht Personen, die eine Transfusion erhalten haben.
Version 4 vom 29.06.2018 (global)	Hinzufügen des PGI-S auf Anraten der FDA, nachdem er mit Protokollversion 1.1 gestrichen wurde.
Version 6 vom 19.12.2019 (global)	Verlängerung von Teil B auf 2 Jahre, nachdem die/der letzte Studienteilnehmende Teil A beendet hat (davor 1 Jahr).

Abkürzungen: FDA: U.S. Food and Drug Administration; PGI-S: Patient Global Impression of Severity.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 8 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patienten- bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 8 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien CADENZA und CARDINAL

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		CADENZA	CARDINAL	
Todesfälle	Mortalität	ja	ja	ja
Therapieansprechen ¹⁾	Morbidität	ja	ja	ergänzend
Laborwerte (Hb, Gesamtbilirubin)		ergänzend	ergänzend	nein
IL-6		-	ergänzend	nein
Allgemeiner Gesundheitszustand		ja	ja	ja
Fatigue		ja	ja	ja
Thromboembolische Ereignisse		ja	ja	ja
SF-12	Lebensqualität	ja	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	ja	ja

¹⁾ Primärer Endpunkt, beinhaltet Einzelkomponenten bezüglich Hb-Wert, keine Bluttransfusion und keine CAD-Behandlung.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; Hb: Hämoglobin; IL-6: Interleukin-6; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-12: Short-Form 12 Health Survey.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

CADENZA und CARDINAL

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle werden im Rahmen der Beobachtung der Sicherheitsendpunkte während des gesamten Studienzeitraumes erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

„Todesfälle“ stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

2.3.2.1 Therapieansprechen

CADENZA

Der Endpunkt „Therapieansprechen“, bestehend aus den Teilkomponenten „Hb-Wert“, „Keine Bluttransfusion“ und „Keine CAD-Behandlung“, wird in der Nutzenbewertung als primärer Endpunkt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz ergänzend abgebildet.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Therapieansprechen“ war als primärer Wirksamkeitsendpunkt präspezifiziert. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt.

Eine Person wurde als Responder angesehen, wenn alle 3 folgenden Kriterien (Teilkomponenten) erfüllt waren:

- Anstieg Hb-Wert um $\geq 1,5$ g/dl (definiert als Mittelwert aus den Wochen 23, 25 und 26) zu Baseline (letzter Hb-Wert vor Verabreichung der ersten Dosis Sutimlimab) und
- keine Bluttransfusion von Woche 5 bis Woche 26 (EoT) und
- keine weitere CAD-Behandlung – abgesehen davon, was per Studienprotokoll erlaubt war – von Woche 5 bis Woche 26 (EoT).

Für die Studie CARDINAL gelten folgende Abweichungen bei der Schwelle des Hb-Werts:

- Anstieg des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl (definiert als Mittelwert aus den Wochen 23, 25 und 26) zu Baseline oder
- Anstieg des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl (definiert als Mittelwert aus den Wochen 23, 25 und 26) zu Baseline.

Als Baseline galt der letzte Hb-Wert vor Verabreichung der ersten Dosis Sutimlimab.

Die einzelnen Komponenten werden bei allen Besuchen (von Woche 5 bis Woche 26) in der randomisiert kontrollierten Periode (RCP) der Studie CADENZA (Teil A) und auch der Studie CARDINAL erhoben. Für die Studie CADENZA galt, dass Personen, die die Studie vor Woche 23 vorzeitig abbrechen, aus anderen Gründen als COVID, als Non-Responder für den primären Endpunkt gewertet wurden. Bluttransfusionen und nach dem Protokoll verbotene CAD-Behandlung, die Studienteilnehmende während einer COVID-bedingten Infusionspause (2 oder mehr aufeinanderfolgende verpasste geplante Infusionen aufgrund von COVID-19) und innerhalb der ersten 5 Wochen nach Wiederaufnahme der Infusion erhalten haben, schließen nicht aus, dass eine Person ein Responder für die Analyse des primären Endpunkts ist.

In der Studie CARDINAL wurden Personen, die eine Bluttransfusion oder eine unerlaubte CAD-Behandlung erhielten von der Studie ausgeschlossen und durften nicht in Teil B der Studie übergehen.

Keine Bluttransfusion:

Personen, die vor Woche 23 ohne Event ausschieden, wurden als unbekannt gewertet. Gemäß Studienprotokoll bestand eine Transfusionsbedürftigkeit bei Vorliegen folgender Kriterien:

- Hb-Wert < 9 g/dl, symptomatisch
- Hb-Wert < 7 g/dl, symptomlos

Folgende Definition findet sich für die symptomatische Anämie im Studienprotokoll: Symptomatische Anämie, definiert durch Fatigue, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Benommenheit, Schmerzen in der Brust.

Folgende weitere CAD-bezogene Anzeichen sind in den Studienunterlagen gelistet: Akrozyanose, Raynaud-Syndrom, Hämoglobinurie, beeinträchtigende Kreislaufsymptome, gravierendes vaskuläres Ereignis.

Keine CAD-Behandlung:

Zu den nach dem Protokoll verbotenen CAD-Medikamenten gehören Rituximab allein oder als Teil einer Kombinationstherapie, zytotoxische Medikamente (z. B. Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib, Cyclophosphamid) sowie andere Studienmedikationen. Personen, die vor Woche 23 ohne Event ausschieden, wurden als unbekannt gewertet. Die Erhebung erfolgt mit der Frage „Hat der Studienteilnehmende eine nicht-erlaubte (verbotene) Medikation seit der letzten Visite erhalten?“ aus dem elektronischen Prüfbogen (eCRF).

Bewertung

Hb-Wert:

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Angaben für die Herleitung einer Responderschwelle von 1,5 g/dl in der Studie CADENZA und 2 g/dl bzw. ≥ 12 g/dl gegenüber Baseline in der Studie CARDINAL.

Keine Bluttransfusion:

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Angaben, warum eine Transfusionsfreiheit erst ab Woche 5 ausgewertet wurde und ab welcher Anzahl und Stärke der Symptome eine Transfusionsbedürftigkeit bestand.

Keine CAD-Behandlung:

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Angaben, warum eine CAD-Behandlung erst ab Woche 5 als verboten gewertet wurde. Es ist unklar, nach welchen Kriterien eine CAD-Behandlung als notwendig erachtet wurde und eingesetzt werden sollte.

Patientenrelevanz und Validität

Hb-Wert:

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Die Ursachen für eine Veränderung im Laborparameter können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf die CAD. Der Hb-Wert ist neben weiteren Faktoren ein Parameter, der in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Anämie und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Der pU weist auf Untersuchungen zu der fehlenden Korrelation des Hb-Werts und der Symptomatik bzw. Lebensqualität hin. Nicht zuletzt auch wegen der unterschiedlichen Kompensationsfähigkeit eines Individuums. Diese vorgelegten Untersuchungen [2,19] zeigen, dass Personen mit identischen Hb-Werten sehr unterschiedliche Symptomatiken erfahren können, weshalb der Hb-Wert als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet wird.

Keine Bluttransfusion:

In Studien zu CAD zeigt sich, dass nicht alle Patientinnen und Patienten mit CAD Bluttransfusionen benötigen [2,19]. In der Studie CADENZA haben nur 3 Personen im Sutimlimab-Arm eine Bluttransfusion in den letzten 12 Monaten erhalten, weshalb für die Studienpopulation nicht von einer Transfusionsabhängigkeit auszugehen ist (und die Transfusionsbedürftigkeit als unklar eingeschätzt wird). Bluttransfusionen sind dann von Nöten, wenn die Anämie zu Symptomen wie Fatigue, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, Herzklopfen, schneller Herzschlag, Benommenheit oder Schmerzen in der Brust führt [12]. Bluttransfusionen können mit schwerwiegenden, unerwünschten Transfusionsreaktionen (z. B. akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, hämolytische Transfusionsreaktion und Fehltransfusion) einhergehen [12]. Zudem besteht bei wiederholter Anwendung das Risiko einer Eisenüberladung. Für Patientinnen und Patienten bedeutet daher eine längerfristige Transfusionsfreiheit, dass sie

keine Symptome aufweisen, für deren Behandlung eine Bluttransfusion als notwendig erachtet wird, und dass Transfusionskomplikationen vermieden werden.

Gemäß der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) [12], sollte die Indikation zur Bluttransfusion nicht allein anhand von Laborwerten (z. B. Hämoglobin) gestellt werden, sondern das klinische Gesamtbild berücksichtigt werden. Das Transfusionskriterium für Personen mit Symptomen entspricht damit weitestgehend den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie.

Aufgrund der relativ kurzen Beobachtungszeit (21 Wochen), für die eine vergleichende Erhebung in der RCP der Studie CADENZA erfolgte, lassen sich keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten. Des Weiteren ist für die eingeschlossene Studienpopulation nicht von einer Transfusionsabhängigkeit auszugehen. Auch ist unklar, inwieweit Bluttransfusionen eine geeignete Maßnahme zur Verbesserung des Gesundheitszustands bei hämolytischer Anämie darstellt und ob die Vermeidung ein relevanter Aspekt des Therapieansprechens darstellt. Da genauere Ausführungen der Kriterien, wie Anzahl und Stärke der Symptome, die zu einer Transfusion führen fehlen, wird die Teilkomponente „Keine Bluttransfusion“ über 21 Wochen als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Keine CAD-Behandlung:

Es gilt ein ähnlicher Sachverhalt wie für die Transfusionsfreiheit. Auch hier handelt es sich um eine kurzfristige Vermeidung von „nicht erlaubter“ Begleitmedikation, woraus sich keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Begleitbehandlungen ableiten lassen. Da der eingeschlossenen Studienpopulation keine Rituximab-Monotherapie binnen 3 Monaten oder Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Medikamenten) binnen 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie erlaubt war, ist anzunehmen, dass es sich grundsätzlich um eine Studienpopulation handelt, die keine oder nur eine eingeschränkte Behandlungsbedürftigkeit hat. CAD-Behandlungen waren laut Protokoll verboten und führten zum Abbruch der Studie. Da die Kriterien, nach denen Die CAD-Behandlung als notwendig erachtet wurde, nicht beschrieben sind, wird die Patientenrelevanz der Behandlungsfreiheit über 21 Wochen als nicht gegeben eingeschätzt.

Zusammenfassend ist die Patientenrelevanz und Validität des kombinierten Endpunkts und seiner Teilkomponenten als nicht-gegeben anzusehen, weshalb dieser mit seinen Teilkomponenten lediglich ergänzend dargestellt wird.

Weitere Aspekte zu Patientenrelevanz und Validität der Studie CARDINAL

Die unkontrollierten Langzeitdaten der Studie CARDINAL könnten eher als langfristige Vermeidung von Transfusionen bei Transfusionsbedürftigkeit (mindestens eine Bluttransfusion innerhalb der letzten 6 Monate vor Behandlungsbeginn erhalten) interpretiert werden. Für Teil B der Studie wird der Endpunkt „Therapieansprechen“ jedoch nicht mehr erhoben. Zusammenfassend wird der primäre kombinierte Endpunkt aufgrund fehlender Patientenrelevanz ergänzend mit herangezogen.

2.3.2.2 Laborwerte

Hb

CADENZA und CARDINAL

Der Endpunkt „Hb“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Der pU legte im Dossier den Endpunkt „Hb“ zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Hb-Werte wurden zu jeder Studienvisite ermittelt. Hierbei erfolgte die Bestimmung des Hb-Werts durch eine Zentrallabormessung innerhalb eines Hämatologie-Panels. Laborhandbücher und Standardisierungsmethoden sind beigelegt.

Patientenrelevanz und Validität

Siehe Teilkomponente „Hb-Wert“ im Abschnitt „Therapieansprechen“.

Gesamtbilirubin

CADENZA und CARDINAL

Der Endpunkt „Gesamtbilirubin“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU legte ergänzend im Dossier die Mittelwerte des Gesamtbilirubin-Werts vor. Von der Analyse ausgeschlossen wurden Personen mit Gilbert-Syndrom. Der Gesamtbilirubin-Wert wurde anhand standardisierter Labormethoden durch eine Zentrallabormessung innerhalb eines klinischen Chemie-Panels bestimmt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Der Gesamtbilirubin-Wert dient in der klinischen Praxis als Marker für eine extravasale Hämolyse bei CAD [2]. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung des Gesamtbilirubin als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor.

Somit wird abweichend vom pU der Endpunkt nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Aufgrund fehlender Patientenrelevanz wird die Validität der Laborparameter nicht bewertet.

2.3.2.3 Allgemeiner Gesundheitszustand

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Er wird in den Studien CADENZA und CARDINAL mittels EQ-5D-5L-VAS und PGI-C erfasst.

EQ-5D-5L-VAS

CADENZA und CARDINAL

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde der European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) erhoben; im Dossier wurde die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-5L-VAS) dargestellt. Die EQ-5D-5L-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Die Patientinnen und Patienten sollen die EQ-5D-5L-VAS vor Verabreichung des Studienmedikaments zusammen mit anderen PRO-Instrumenten in folgender Reihenfolge ausfüllen: FACIT-Fatigue, PGI-S, PGI-C, SF-12 und EQ-5D-5L-VAS.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben, das in den Studien eingesetzte Instrument wurde vorgelegt. Es fehlen jedoch Angaben, wie die EQ-5D-5L-VAS administriert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass eine selbstberichtete Erfassung erfolgte, die papier- oder webbasiert war. Außerdem ist unklar, welchen Effekt das vorherige Ausfüllen der anderen Fragebögen auf die EQ-5D-5L-VAS hat.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die EQ-5D-5L-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab, wird für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet.

Validität

Die Validität der EQ-5D-5L-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und das Instrument wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

PGI-C

CADENZA und CARDINAL

Operationalisierung

Beschreibung

Der Patient Global Impression of Change (PGI-C) ist eine Single-Item-Skala, die von Patientinnen und Patienten ausgefüllt wird, um Veränderungen im Empfinden des allgemeinen Gesundheitszustands abzubilden. Folgende Aussage soll mittels einer 7-Punkt-Likert-Skala bewertet werden: „Seit Beginn der Studie ist mein allgemeiner Gesundheitszustand ... (1) sehr stark verbessert; (2) stark verbessert; (3) geringfügig verbessert; (4) keine Veränderung; (5) geringfügig verschlechtert; (6) stark verschlechtert; (7) sehr stark verschlechtert“.

Der pU führt den PGI-C als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität auf.

In beiden Studien sollen Patientinnen und Patienten den PGI-C vor Verabreichung des Studienmedikaments zusammen mit anderen PRO-Instrumenten ausfüllen (Reihenfolge siehe Abschnitt zur EQ-5D-5L-VAS).

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben, das in den Studien eingesetzte Instrument wurde vorgelegt. Der G-BA ordnet das Instrument der Kategorie „Morbidity“ zu. Es fehlen Angaben, wie der Fragebogen administriert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass eine selbstberichtete Erfassung erfolgte, die papier- oder webbasiert war. Es ist unklar, welchen Effekt das vorherige Ausfüllen von FACIT-Fatigue und PGI-S auf den PGI-C hat.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die patientenberichtete Erfassung des Gesundheitszustands einschließlich Veränderungen wird als patientenrelevant erachtet.

Validität

Bei der rückwirkenden Einschätzung einer Veränderung müssen die Befragten in der Lage sein, sowohl ihren gegenwärtigen Zustand als auch ihren Ausgangszustand zu quantifizieren und daraus eine mentale Subtraktion durchzuführen. Hier ist kritisch anzumerken, dass ein möglicher „Recall Bias“ nicht auszuschließen ist. Stattdessen wird bei dieser Abschätzung größtenteils der gegenwärtige Gesundheitszustand erfasst. Dieser Effekt wird umso größer, je länger das Erinnerungsintervall ist. [16,18,20,21]

2.3.2.4 Fatigue

Der Endpunkt „Fatigue“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Er wird in den Studien CADENZA und CARDINAL mittels FACIT-Fatigue und PGI-S erfasst.

FACIT-Fatigue

CADENZA und CARDINAL

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Fatigue“ wurde in den Studien CADENZA und CARDINAL anhand der FACIT-Fatigue (Version 4) operationalisiert.

Die FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Die FACIT-Fatigue umfasst 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und die Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in der vergangenen Woche selbstberichtet erhoben werden. Der pU führt die FACIT-Fatigue als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität auf.

Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items jeweils auf einer Skala von 0 bis 4. Der FACIT-Fatigue-Score berechnet sich aus dem Mittelwert der vorhandenen Antworten multipliziert mit 13, sodass sich ein Wert im Bereich zwischen 0 und 52 ergibt, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen. Für die Berechnung von Scores mussten mindestens 7 der 13 Fragen beantwortet worden sein.

In den Studien CADENZA und CARDINAL wurden die PRO-Instrumente während der Studienvisiten vor der Behandlung mit Sutimlimab ausgefüllt. Die Reihenfolge der Fragebögen war vorgeschrieben, die FACIT-Fatigue wurde als Erstes ausgegeben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben, das in den Studien eingesetzte Instrument wurde vorgelegt. Der G-BA ordnet das Instrument der Kategorie „Morbidity“ zu. Es fehlen Angaben, wie der Fragebogen administriert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass eine selbstberichtete Erfassung erfolgte, die papier- oder webbasiert war.

Patientenrelevanz und Validität

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die patientenberichtete Erfassung der Fatigue einschließlich Veränderungen wird als patientenrelevant erachtet.

Es ist einschränkend zu berücksichtigen, dass keine Überprüfung der Gütekriterien (Validität, Reliabilität) für Patientinnen und Patienten mit einer hämolytischen Anämie aufgrund einer CAD vorliegt. Die Validität der FACIT-Fatigue wurde in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits für Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) bewertet. Da Fatigue zu den Leitsymptomen der hämolytischen Anämie zählt und nicht CAD-spezifisch ist, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Erkenntnisse auch auf diese Zielgruppe übertragbar sind.

In der Gesamtschau wird die FACIT-Fatigue als geeignet bewertet, valide Messergebnisse in der vorliegenden Indikation zu erzielen.

PGI-S

CADENZA und CARDINAL

Operationalisierung

Beschreibung

Der Patient Global Impression of Severity (PGI-S) für Fatigue ist eine Single-Item-Skala zur Erfassung des wahrgenommenen Schweregrads eines Symptoms aus Sicht der Patientinnen und Patienten. In diesem Falle sollen die Teilnehmenden mithilfe einer 5-Punkt-Likert-Skala den Schweregrad der Müdigkeit/Fatigue während der letzten Woche einstufen.

- 1 = nicht vorhanden
- 2 = minimal
- 3 = moderat
- 4 = stark
- 5 = sehr stark

Der pU führt den PGI-S als Instrument zur Erhebung der Lebensqualität auf.

Der PGI-S wurde nach erfolgter Streichung in Protokoll 1.1 auf Anraten der FDA (U.S. Food and Drug Administration) doch wieder erhoben; diese Protokolländerung erfolgte bei beiden Studien nach Einschluss der ersten Person (CADENZA: Protokoll-Amendment 5, 19.07.2018; CARDINAL: Clinical Study Protocol 4, 29.06.2018). Eine Begründung für den Einschluss liegt nicht vor.

Die Patientinnen und Patienten sollen den PGI-S vor Verabreichung des Studienmedikaments zusammen mit anderen PRO-Instrumenten ausfüllen. Die Reihenfolge der Fragebögen ist vorgegeben: FACIT-Fatigue, PGI-S, PGI-C, SF-12 und EQ-5D-5L-VAS.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben, das in den Studien eingesetzte Instrument wurde vorgelegt. Der G-BA ordnet das Instrument der Kategorie „Morbidität“ zu. Es fehlen Angaben, wie der Fragebogen administriert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass eine selbstberichtete Erfassung erfolgte, die papier- oder webbasiert war. Es ist unklar, welchen Effekt das vorherige Ausfüllen der FACIT-Fatigue auf das Ergebnis des PGI-S hat.

Patientenrelevanz und Validität

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Einschätzung der Patientinnen und Patienten zum Schweregrad der Fatigue ist als patientenrelevant zu bewerten, die Erhebung per PGI-S erscheint grundsätzlich als geeignet.

Es ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, dass keine Überprüfung der Gütekriterien des Items und der Skalenausprägungen (0–4) bezüglich der Fatigue aufgrund einer hämolytischen Anämie durch die CAD vorliegt.

2.3.2.5 Thromboembolische Ereignisse

Der Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

CADENZA und CARDINAL

Operationalisierung

Beschreibung

In den Studien wurde die Anzahl an thromboembolischen Ereignissen im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben und von Woche 5 bis Woche 26 ausgewertet. Ereignisse, die innerhalb eines Jahres vor Screening auftraten, werden in der medizinischen Vorgeschichte erfasst. Der pU begründet die Erhebung dadurch, dass Patientinnen und Patienten mit CAD durch die Hämolyse ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse haben (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Lungenembolien). In einer dänischen Studie zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten mit CAD ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse und eine erhöhte Mortalität innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose haben [13].

Thromboembolische Ereignisse umfassen mindestens:

- Venöse Ereignisse
 - Obstruktion der Portalvene
 - Tiefe Venenthrombose
 - Lungenembolie
 - Mesenteriale Bauchvenenthrombose
- Zerebrale Ereignisse
 - Infarkt, Verschluss, Stenose der zerebralen und präzerebralen Arterien
 - Vaskuläre Syndrome des Gehirns innerhalb von zerebrovaskulären Erkrankungen, transiente zerebrale ischämische Attacken und dazugehörige Syndrome
- Arterielle Ereignisse
 - Myokardinfarkt
 - Mesenteriale Arterienthrombose
 - Andere arterielle Embolien und Thrombosen

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Angaben, weshalb thromboembolische Ereignisse erst ab Woche 5 ausgewertet wurden.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen ist patientenrelevant. Die Erhebung wird als valide erachtet. Der Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugeordnet. Es wird angemerkt, dass entsprechende Ereignisse sowohl über den Endpunkt „Thromboembolische Ereignisse“ als auch über UE abgebildet werden.

2.3.3 Lebensqualität

SF-12

Der Endpunkt „SF-12“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

CADENZA und CARDINAL

Operationalisierung

Beschreibung

Der Short-Form 12 Health Survey (SF-12) dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Er ist eine Kurzform des SF-36 und beinhaltet damit nur 12 der 36 Items, umspannt aber trotzdem (mit jeweils einem oder zwei Einzelitems) das komplette Feld der 8 Subskalen und der beiden Domänen „Physical Health“ und „Mental Health“.

Der SF-12 besteht aus den folgenden Domänen:

- Physical Health
 - Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (1 Item)
 - Physische Funktionsfähigkeit (2 Items)
 - Physisch-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
 - Körperliche Schmerzen (1 Item)
 - Vitalität (1 Item)
- Mental Health
 - Mentale Gesundheit (2 Items)
 - Emotional-bedingte Rollenfunktion (2 Items)
 - Soziale Funktionsfähigkeit (1 Item)

Wie auch beim SF-36 existiert eine zweite Version des SF-12, in der im Unterschied zu Version 1 bei allen Fragen 3- bis 5-Punkt-Likert-Skalen vorgegeben sind.

In den Studien kam die aktuelle Version des Fragebogens (SF-12v2) zum Einsatz. Zum SF-12v2 existiert ein Manual, welches vom pU nicht vorgelegt wurde. Der Abfragezeitraum umfasst die letzten 4 Wochen oder eine Einschätzung zum generellen und aktuellen Gesundheitszustand.

Den Studienunterlagen der Studie CADENZA ist zu entnehmen, dass die Scores für „Physical Component Summary“ (PCS) und „Mental Component Summary“ (MCS) normbasiert sind und einen Wert zwischen 0 und 100 einnehmen können, wobei ein Wert von 50 dem Durchschnitt einer externen Referenzpopulation entspricht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben, das in den Studien eingesetzte Instrument wurde vorgelegt. Es fehlen jedoch Angaben, wie der SF-12 administriert wurde und ob die verwendete Normierungsstichprobe der im Manual beschriebenen durchschnittlichen US-Population entspricht. Es wird davon ausgegangen, dass eine selbstberichtete Erfassung erfolgte, die papier- oder webbasiert war.

Patientenrelevanz

Die Erfassung der Lebensqualität mithilfe des SF-12 wird als patientenrelevant bewertet. Es konnten keine Untersuchungen zu psychometrischen Eigenschaften des SF-12 in der relevanten Studienpopulation mit CAD oder einer vergleichbaren Erkrankung wie Anämie identifiziert werden.

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der SF-12 wurde im Jahr 1996 entwickelt und steht aktuell in der überarbeiteten Version v2 zur Verfügung. Die Entwicklung auf Basis des SF-36 basiert auf einem Regressionsanalyseverfahren, um die 12 Items aus dem SF-36 auszuwählen [26].

Eine Validierung für Personen mit CAD liegt nicht vor. Es fehlen Informationen zur Untersuchung der Änderungssensitivität. Die Normierung erfolgt laut Manual auf die durchschnittliche US-Population. Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Raum ist in begrenztem Umfang auszugehen.

Da die Validität des Endpunkts „SF-12“ bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bewertet wurde, wird sie auch im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

CADENZA

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis einer/eines Studienteilnehmenden unter Verabreichung eines pharmazeutischen Produkts, welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen muss. Ein UE kann demnach jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis, einschließlich eines anormalen Laborbefunds, Symptoms oder einer Krankheit sein, welche zeitlich mit der Anwendung eines Studienmedikaments im Zusammenhang steht.

UE und schwerwiegende UE (SUE) werden vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis 9 Wochen nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erfasst. Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation auftraten oder sich verschlimmerten, wurden als Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) kategorisiert. Alle Auswertungen zu den UE beziehen sich auf TEAE. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Sicherheit für die RCP bis zum Behandlungsende dargestellt, was gleichzeitig der Tag des Crossover für Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms war. Die Erfassung der UE der Studie CADENZA Teil A endete für alle Personen zum Behandlungsende, bevor Teil B begann, oder bei vorzeitigem Studienabbruch und bei jenen Personen, die nicht in Teil B übergingen, 9 Wochen nach der letzten Behandlung.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 20.1 oder höher, nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert.

Die Klassifikation der UE nach Schweregrad erfolgte anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. UE mit fehlender Schweregradeinordnung wurden als Grad 3 oder höher eingestuft. Wenn ein UE auftrat, welches nicht in der CTCAE-Version 4.03 enthalten ist, wurde die folgende Skala verwendet:

- Grad 1: Mild; asymptomatisch oder nur milde Symptome oder nur klinische/diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert.
- Grad 2: Moderat; minimale, lokale oder nicht-invasive Behandlung angezeigt oder Einschränkung der für das Alter angemessenen Aktivität des täglichen Lebens.
- Grad 3: Schwer oder medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich; behindernd; Einschränkung der Aktivitäten zur Selbstversorgung im täglichen Leben.
- Grad 4: Lebensbedrohlich oder dringende Behandlung indiziert.
- Grad 5: Tod durch UE.

Laborwert-Anomalien, die sich gegenüber dem Baseline-Wert verschlechtert haben, sollten nicht als UE gemeldet werden, es sei denn, sie erfüllen eine oder mehrere der folgenden Bedingungen:

- Begleitet von klinischen Symptomen.
- Führen zu einer Änderung der Studienmedikation (z. B. Dosisänderung, Unterbrechung oder dauerhaftes Absetzen).
- Erfordern eine Änderung der Begleittherapie (z. B. Hinzufügen, Unterbrechen, Absetzen oder eine andere Änderung einer begleitenden Medikation, Therapie oder Behandlung).

SUE wurden als Ereignisse definiert, die

- tödlich sind,
- lebensbedrohlich sind (die Patientin / der Patient war zum Zeitpunkt des Ereignisses unmittelbar vom Tod bedroht),
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen,
- zu einer anhaltenden oder bedeutsamen Behinderung oder erheblichen Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben, führen,
- einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen oder
- zu anderen medizinisch wichtigen Ereignissen gehören.

Krankenhausaufenthalte zur Durchführung protokollgemäßer Verfahren oder Verabreichung der Studienmedikation waren kein SUE.

Laut SAP definiert der pU folgende Ereignisse von besonderem Interesse: Hämolytischer Durchbruch; Infektionen (\geq Grad 3) aus der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“; TEAE, die innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftraten; Anti-Drug-Antikörper (ADA). Unter einem hämolytischen Durchbruch wird ein schneller Abfall des Hb-Werts \geq 2 g/dl in Verbindung mit entweder einem Anstieg von Laktatdehydrogenase (LDH) und/oder Bilirubin und/oder einer Abnahme von Haptoglobin seit dem letzten geplanten Besuch verstanden. Nachträglich mit Modul 4 wurde noch die Kategorie „Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen“ als UE von besonderem Interesse definiert. Im Studienprotokoll finden sich Hinweise, dass u. a. die Preferred Terms „Ausschlag“, „Quaddeln“, „Pruritus“, „Flush“ und „Urtikaria“ unter diese Kategorie fallen. Welche Systemorganklassen und Preferred Terms darüber hinaus noch gewertet wurden oder ob es sich ausschließlich um die SMQ „Anaphylaktische Reaktion“ und „Hypersensibilität“ handelt ist nicht beschrieben.

CARDINAL

UE werden erfasst vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis 9 Wochen nach Verabreichung der letzten Studienmedikation. Die Operationalisierung der Sicherheit für die Studie CARDINAL erfolgt mit folgenden Abweichungen analog zur Studie CADENZA:

Die Sicherheitsdaten der Studie CARDINAL wurden getrennt für Teil A und Teil B ausgewertet und berichtet. Mit dem Dossier stellt der pU lediglich die Sicherheitsdaten für Teil A der Studie CARDINAL dar. Ein UE wird als TEAE für Teil B betrachtet, wenn das Datum des Auftretens am oder nach dem Datum des Beginns von Teil B liegt. Wenn ein UE in Teil A begann, sich aber in Teil B verschlimmerte, wird ein neues Ereignis erfasst, welches als TEAE in Teil B gewertet wird.

Als UE von besonderem Interesse werden für die Studie CARDINAL Teil A und Teil B folgende Ereignisse definiert:

- TEAE, die innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion auftraten.
- Infektionen (\geq Grad 3).

Lediglich für Teil A der Studie CARDINAL wird zusätzlich „Hämolytischer Durchbruch“ präspezifiziert und berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Es fehlen Informationen, wie die UE erfasst und berichtet werden, da Visiten innerhalb der 26-wöchigen Behandlungsphase alle 2 Wochen erfolgen und UE innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnis dokumentiert werden müssen. Es gibt keine Hinweise auf telefonische Erfassungen. Es ist unklar, ob die Erfassung der UE der Studie CADENZA Teil A für alle Personen zu Behandlungsende endete, bevor Teil B begann, oder ob Personen, die nicht in Teil B übergangen noch 9 Wochen länger gewertet wurden. Eine Verlängerung des Teil B der Studie CARDINAL von 1 auf 2 Jahre erfolgte erst mit Protokoll-Amendment 6 vom 19.12.2019; also ca. 3 Monate nachdem die erste Person das Studienende erreicht haben müsste. Es ist unklar, wie viele Personen gegebenenfalls die Studie bereits nach 1,5 Jahren beendeten.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet, die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich für die Studie CADENZA in Tabelle 9 und für die Studie CARDINAL in Tabelle 10.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CADENZA (RCP)

Endpunkt \ Studienvisite (Zeitpunkt)	Baseline (Tag 0)	Behandlungshase (Alle 2 Wochen ab Tag 7)	EoT (Tag 182)	ET/EoS/ Safety-Follow-up (9 Wochen nach letzter Dosis)
Fenster	-	± 2 Tage	± 2 Tage	± 2 Tage
Mortalität ¹⁾	x	x	x	x
Therapieansprechen ²⁾³⁾	x	x	x	x
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> EQ-5D-5L-VAS ⁴⁾ PGI-C ⁴⁾	x -	x (nur an Tag 49, 91, 133) x (nur an Tag 35, 77, 119)	x x	x x
<i>Fatigue</i> FACIT-Fatigue ⁴⁾ PGI-S ⁴⁾	x x	x x (nur an Tag 35, 77, 119)	x x	x x
Thromboembolische Ereignisse ¹⁾⁵⁾	x	x	x	x
SF-12 ⁴⁾	x	x (nur an Tag 35, 77, 119)	x	x
Unerwünschte Ereignisse ⁶⁾	x	x	x	x

¹⁾ Im Rahmen der Sicherheit erfasst.

²⁾ Kombinationsendpunkt; erfasst durch Einzelkomponenten (Hb-Wert; Keine Bluttransfusion; Keine CAD-Behandlung).

³⁾ Endpunkt/Teilkomponente wird ergänzend dargestellt.

⁴⁾ Reihenfolge: FACIT-Fatigue, SF-12, EQ-5D-5L-VAS.

⁵⁾ Ausgewertet: Woche 5–26.

⁶⁾ Erfasst ab Unterschrift der Einwilligungserklärung und ausgewertet ab Erhalt der ersten Studienmedikation.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; EoS: Studienende; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ET: Early Termination; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SF-12: Short-Form 12 Health Survey.

Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie CARDINAL

Studienvisite (Zeitpunkt) Endpunkt	Teil A			Teil B	
	Base- line (Tag 0)	Behandlungsphase (Alle 2 Wochen ab Tag 7)	EoT (Tag 182)	Extensions- phase (Alle 2 Wochen ¹⁾)	ET/EoS/Safety- Follow-up (9 Wochen nach letzter Dosis)
Fenster	-	± 2 Tage	± 2 Tage	± 2 Tage	± 2 Tage
Mortalität ²⁾	x	x	x	x	x
Therapieansprechen ³⁾⁴⁾	x	x	x	x ⁵⁾	x
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> EQ-5D-5L-VAS ⁶⁾ PGI-C ⁶⁾	x -	x (nur an Tag 49, 91, 133) x (nur an Tag 35, 77, 119)	x x	x ⁷⁾ x ⁷⁾	x x
<i>Fatigue</i> FACIT-Fatigue ⁶⁾ PGI-S ⁶⁾	x x	x x (nur an Tag 35, 77, 119)	x x	x ⁷⁾ x ⁷⁾	x x
Thromboembolische Ereignisse ²⁾⁸⁾	x	x	x	x	x
SF-12 ⁶⁾	x	x (nur an Tag 35, 77, 119)	x	x ⁷⁾	x
Unerwünschte Ereignisse ⁹⁾	x	x	x	x	x

¹⁾ Home-Infusionen sind in Teil B vorgesehen. Dabei erfolgen die Visiten alternierend. Mit den Visiten vor Ort (alle 4 Wochen).

²⁾ Im Rahmen der Sicherheit erfasst.

³⁾ Kombinationsendpunkt, wird erfasst durch Einzelkomponenten.

⁴⁾ Endpunkt/Teilkomponente wird ergänzend dargestellt.

⁵⁾ In Teil B nach Woche 25 und bis Woche 79 wurde der Hb-Wert alle 2 Wochen erhoben, nach Woche 79 alle 4 Wochen.

⁶⁾ Reihenfolge: FACIT-Fatigue, PGI-S, PGI-C, SF-12, EQ-5D-5L-VAS.

⁷⁾ Alle 3 Monate während der Visiten vor Ort.

⁸⁾ In Teil A ausgewertet: Woche 5–26.

⁹⁾ Erfasst ab Unterschrift der Einwilligungserklärung und ausgewertet ab Erhalt der ersten Studienmedikation.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; EoS: Studienende; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ET: Early Termination; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SF-12: Short-Form 12 Health Survey.

2.4 Statistische Methoden

CADENZA

In der Studie CADENZA liegen 2 SAP-Versionen vor. Die Änderungen der letzten SAP-Version (02.10.2020) gegenüber der 1. Version (07.07.2020) fand vor Datenbankschluss am 11/12.11.2020 statt und betrifft: Änderung der Analyse des primären Endpunkts von zuvor exaktem Test nach Fisher zu Cochran-Mantel-Haenszel-Test auf Anraten der FDA, um eine Methode höherer Power für eine kleine Studienpopulation anzulegen.

CARDINAL

Für die Studie CADENZA liegen für Teil A 2 SAP-Versionen vor (20.03.2019 und 25.04.2019) und für Teil B eine (29.05.2019). Es wurden keine Angaben zu Änderungen gemacht.

Analysepopulationen

CADENZA und CARDINAL

- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die mindestens eine Dosis (einschließlich Teildosen) des Studienmedikaments erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Dosis (einschließlich Teildosen) des Studienmedikaments erhalten haben.

Alle Personen der ITT-Population sind in den vorliegenden Studien vom FAS umfasst und somit identisch.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

CADENZA

Subgruppenanalysen wurden gemäß SAP lediglich für den ergänzend dargestellten primären Endpunkt definiert und umfassen: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre); Geschlecht (weiblich, männlich); Gewicht zu Baseline (< 75 kg, ≥ 75 kg); Baseline-Hb-Wert (< Median g/dl, ≥ Median g/dl); Vorangegangene Rituximab-Monotherapie (ja, nein); Vorangegangene Rituximab-Monotherapie oder Rituximab kombiniert mit zytotoxischen Medikamenten (ja, nein); Frühere thromboembolische Ereignisse innerhalb des letzten Jahres (ja, nein); Vorangegangene Anwendung von Eculizumab (ja, nein).

CARDINAL

Subgruppenanalysen wurden gemäß SAP lediglich für den ergänzend dargestellten primären Endpunkt definiert und umfassen: Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre); Geschlecht (weiblich, männlich); Gewicht zu Baseline (< 75 kg, ≥ 75 kg); Baseline-Hb-Wert (< 8,5 g/dl, ≥ 8,5 g/dl); Anzahl der Bluttransfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn (≤ 2, > 2–4, > 4); Vorangegangene Rituximab- und/oder zytotoxische Therapie (ja, nein).

Primäre Endpunkte beider Studien wurden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, daher erfolgt keine Berücksichtigung der Subgruppenanalysen innerhalb der Nutzenbewertung. Für patientenrelevante Endpunkte wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt; diese wären bei der geringen Studiengröße schwer interpretierbar.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Therapieansprechen

CADENZA

Folgende Auswertungen wurden für die RCP der Studie CADENZA dargestellt:

- Anteil der Personen mit Therapieansprechen.
- Ergänzend Einzelkomponenten des Endpunkts.

Post hoc für Modul 4 wird neben dem Odds Ratio, welches stratifiziert berechnet wurde (Baseline-Hb-Wert: < Median, ≥ Median; geographische Region: Asien/Andere, Nord-Amerika, Europa), auch das relative Risiko (RR) nach der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet. Die Untersuchung der Signifikanz der Einzelkomponenten wurde post hoc mittels zweiseitigem Boschloo's Test durchgeführt.

Instrumente zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustands

EQ-5D-5L-VAS: Es wurde die mittlere Veränderung der EQ-5D-5L-VAS gegenüber Baseline dargestellt. Neben der deskriptiven Darstellung wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) gerechnet, mit Behandlungsarm als fixen Effekt und Baseline-Wert als Kovariate.

PGI-C: Es wurde die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands zu Behandlungsende gegenüber Studienbeginn als ordinale Variable dargestellt. Gruppenvergleiche wurden nicht vorgenommen.

Gegenüberstellung EQ-5D-5L-VAS und PGI-C: Die geplanten statistischen Analysen im SAP waren für die EQ-5D-5L-VAS umfangreicher als für den PGI-C. Während bei der EQ-5D-5L-VAS eine ANCOVA durchgeführt und Effektschätzer berechnet werden sollten, war für den PGI-C nur eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse als ordinale Variable vorgesehen, ein Vergleich der beiden Gruppen wurde nicht beschrieben und nicht durchgeführt. Darüber hinaus ist unklar, ob der PGI-C ausreichend valide ist, da die Teilnehmenden eine rückwirkende Einschätzung ihres Gesundheitszustands vor Studienbeginn abgeben sollten und große Erinnerungsintervalle (in diesem Fall bis zu 26 bzw. 123 Wochen) durch „Recall Bias“ verzerrt sein können. Dieser Bias wurde bei der EQ-5D-5L-VAS vermieden, da eine Baseline-Erhebung stattfand und die Veränderung berechnet wurde. Aus diesen Gründen eignet sich die EQ-5D-5L-VAS eher, um den allgemeinen Gesundheitszustand der Teilnehmenden abzubilden. Die Ergebnisse des PGI-C (siehe Anhang) werden nicht herangezogen.

Instrumente zur Messung der Fatigue

FACIT-Fatigue: Es wurde die mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue zum „Treatment Assessment Timepoint“ (TAT) gegenüber Baseline mittels „Mixed Model for Repeated Measures“ (MMRM) geschätzt. Das MMRM enthält Baseline-Wert, Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung. TAT ist definiert als Mittelwert der Besuche in Woche 23, 25 und 26. Fehlt ein Wert bei einem dieser Termine, wird er als Durchschnitt der verfügbaren Werte berechnet, es sei denn, es liegt kein Wert aus allen 3 Terminen vor. Dabei wird eine heterogene Toeplitz (TOEPH)-Kovarianzmatrix innerhalb einer Person verwendet.

Im SAP und im Studienbericht wurde zwischen dem De-facto-Schätzwert (de facto Estimand), dem hypothetischen Schätzwert (hypothetical Estimand) und dem modifizierten hypothetischen Schätzwert (modified hypothetical Estimand) unterschieden. Beim hypothetischen Schätzwert und modifizierten hypothetischen Schätzwert wurden die Werte von Personen, die Transfusionen oder unerlaubte Medikation erhalten haben, als Missing betrachtet. Die beiden hypothetischen Schätzwerte unterscheiden sich darin, dass der hypothetische Schätzwert auf Basis des FAS und der modifizierte auf Basis der modifizierten FAS (mFAS) berechnet wurde. Diese Untergruppe des FAS umfasst nur Personen, die aufgrund der COVID-19-Pandemie keine Besuche versäumten oder vorzeitig abbrachen.

In der Nutzenbewertung werden die Analysen auf Grundlage des De-facto-Schätzwerts dargestellt, da dieser alle verfügbaren Daten verwendet und eher das ITT-Prinzip umsetzt. Hingegen wurden im Dossier die Ergebnisse und Effektschätzer (Hedges' g) zum hypothetischen Schätzwert abgebildet.

Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen unter Verwendung von Mehrfach-Imputationen durchgeführt (siehe Abschnitt „Fehlende Werte“).

PGI-S: Die Ergebnisse zum Fatigue-Schweregrad wurden in den jeweiligen Kategorien angegeben. Außerdem wurde die Veränderung gegenüber Baseline auf Individualebene berechnet und als ordinale Variable dargestellt. Es wurden keine Gruppenvergleiche vorgenommen.

Gegenüberstellung FACIT-Fatigue und PGI-S: Im Protokoll wird die FACIT-Fatigue als sekundärer Endpunkt beschrieben und der PGI-S als explorativer Endpunkt. Diese Unterscheidung ist auch im SAP erkennbar, denn die Analysepläne sind für den FACIT-Fatigue umfangreicher als für den PGI-S. So wurden nur für die FACIT-Fatigue vergleichende Analysen geplant und Effektschätzer berechnet (Hedges' g , post hoc). Die Rücklaufquote ist bei der FACIT-Fatigue höher als beim PGI-S, da dieser erst mit Protokolländerung 4 am 29.06.2018 eingeführt wurde. Es ist unklar, wie viele Personen bis dahin bereits eingeschlossen waren. Aus diesen Gründen eignen sich die Ergebnisse der FACIT-Fatigue eher, um Änderungen bei der Fatigue für die Nutzenbewertung abzubilden. Die deskriptiven Ergebnisse des PGI-S werden deshalb im Anhang dargestellt.

SF-12

In der Studie CADENZA wurden die Domänen-Scores mithilfe eines ANCOVA-Modells ausgewertet, wobei der Behandlungsarm der fixe Effekt und der Baseline-Wert die Kovariate ist. Für die Studie CARDINAL war eine deskriptive Auswertung der Scores und der Veränderung zu Baseline geplant.

Unerwünschte Ereignisse

Analysen erfolgen in der Sicherheitspopulation. Es waren lediglich deskriptive Auswertungen für beide Studien geplant. Post hoc berechnet der pU mittels zweiseitigem Boschloo's Test den p-Wert für die Gesamtraten der UE und UE von besonderem Interesse.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

CADENZA

Primärer Endpunkt

Eine COVID-bedingte Infusionslücke ist definiert als 2 oder mehr aufeinanderfolgende verpasste geplante Infusionen aufgrund von COVID-19. Für die Analyse des primären Endpunkts schließen Transfusionen und nach dem Protokoll verbotene CAD-Medikamente, die Studienteilnehmende während einer COVID-bedingten Infusionspause und innerhalb der ersten 5 Wochen nach Wiederaufnahme der Infusion erhalten haben, nicht aus, dass eine Person ein Responder ist.

Für den primären Endpunkt war eine Analyse mittels COVID-adjustiertem „Composite Estimand“ geplant, welche multiple Imputationen für fehlende Hb-Werte vorsah. Da keine Studienteilnehmenden fehlende Hb-Werte in Woche 23 und 25 aufgrund von COVID-19 hatten, wurde der Composite Estimand für die Analyse des primären Endpunkts verwendet. Hier waren keine Imputationen fehlender Werte geplant. In diesem Schätzwert wurden Abbrüche vor Woche 23 und Personen ohne Hb-Werte zu Woche 23, 25 und 26 als Non-Responder gewertet.

FACIT-Fatigue

Eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse auf Grundlage der multiplen Imputation wird für den hypothetischen Schätzwert der FACIT-Fatigue durchgeführt, um die Angemessenheit der Annahme „Missing at Random“ zu bewerten. Im Einzelnen wird eine Mehrfachimputation unter Verwendung eines Pattern-Mixture-Modells durchgeführt und das MMRM wird auf die imputierten Daten angewendet. Nicht monotone fehlende Daten werden zunächst in eine monotone Struktur fehlender Daten transformiert. Bei der kontrollbasierten Imputationsmethode wird davon ausgegangen, dass die Personen im Sutimlimab-Arm, die die Studie abgebrochen haben oder deren FACIT-Fatigue-Werte zum TAT fehlen, ähnliche Werte aufweisen wie die Personen im Placebo-Arm (und die Personen im Placebo-Arm werden weiterhin diese Werte aufweisen). Daher wird die Mehrfachimputation nur mit Informationen aus dem Placebo-Arm durchgeführt.

Alle PRO-Instrumente

Personen, bei denen Baseline-Bewertungen fehlen, werden nicht in die PRO-Analysen einbezogen.

CARDINAL

Für die primäre Analyse des primären Endpunkts führt das Fehlen einer Komponente zu einem fehlenden Wert für den Endpunkt. Es wird der „Composite Estimand“ verwendet. Daher wird ein fehlender Wert als Non-Response gewertet. Der Hb-Wert wird jedoch nur als fehlend angenommen, wenn alle 3 Messungen (Woche 23, 25 und 26) fehlen.

Für einen PRO-Endpunkt wurde im Falle fehlender Daten der Gesamtscore gemäß der Bestimmung für fehlende Bereiche im Berechnungsalgorithmus des Scores geschätzt. Zum Beispiel, wenn ein Fragebogen bei einem Besuch fehlende Daten hat, wird der anteilige FACIT-Fatigue-Score berechnet, wenn mehr als 50 % der Items (mindestens 7 von 13) verfügbar sind. Andernfalls wird der Score nicht gewertet.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die durchgeführten Auswertungen folgten mit wenigen beschriebenen Abweichungen den präspezifizierten Beschreibungen. Es wurden jedoch keine Überprüfungen der ANCOVA-Modellannahmen vorgesehen und durchgeführt.

2 Personen der Placebo-Gruppe erhielten einmalig Sutimlimab-Infusionen. Um zu zeigen, dass diese Dosierungsfehler keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hatten, wurden 3 zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese umfassten die primäre Analyse zur Wirksamkeit (Composite Estimand) und FACIT-Fatigue (hypothetischer Schätzwert). Es zeigten sich keine Abweichungen in den Wirksamkeitsergebnissen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 11: Verzerrungspotential der Studie CADENZA (RCP)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
CADENZA	Ja	Ja	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Unklar ²⁾	Unklar

¹⁾ Das behandelnde Studienpersonal hatte Zugang zu Hb-Werten und traf Behandlungsentscheidungen (Transfusion bzw. CAD-Medikation) auf Grundlage des klinischen Ansprechens (Symptome) und der Laboregebnisse. Eine unbeabsichtigte Entblindung des behandelnden Studienpersonals durch Kenntnis der Hb-Werte, die durch Sutimlimab erhöht waren, kann nicht ausgeschlossen werden.

²⁾ Aufgrund des sehr kleinen Studienumfangs (n = 42) konnten nicht in allen Studienzentren Personen in beide Studienarme randomisiert werden. Dies kann insbesondere wegen des großen Einflusses von geographischen und saisonbedingten Einflüssen auf die Umgebungstemperatur, welche ein krankheitsinduzierender Faktor ist, einen verzerrenden Einfluss haben.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; Hb: Hämoglobin; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird bei der Studie CADENZA als unklar eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird nachfolgend in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CADENZA

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Niedrig
Therapieansprechen	Ja	Ja	Nein	Ja ²⁾³⁾	Hoch
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L-VAS	Ja	Nein ⁴⁾	Nein	Nein	Hoch
Fatigue mittels FACIT-Fatigue	Ja	Nein ⁵⁾	Nein	Nein	Hoch
Thromboembolische Ereignisse	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Ja ⁶⁾	Hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-12	Ja	Nein ⁷⁾	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja	Nein	Unklar ⁶⁾	Niedrig

¹⁾ „Mortalität“ und „Thromboembolische Ereignisse“ wurden im Rahmen der Beobachtung der Sicherheit als UE in der Sicherheitspopulation erhoben.

²⁾ Der Hb-Wert, als Mittelwert aus Woche 23, 25 und 26, enthält in beiden Studienarmen fehlende Werte einer Person, wobei im Sutimlimab-Arm ein Wert in Woche 23 fehlt und im Placebo-Arm jeweils ein Wert in Woche 25 und 26 von derselben Person. Diese wurden extrapoliert. Ein verzerrender Einfluss wird nicht angenommen, da die Anzahl fehlender Werte gering war.

³⁾ Die Kriterien bzw. Symptomstärken, nach denen eine CAD-Behandlung oder Transfusion erfolgen sollte, sind nicht eindeutig beschrieben. Ein verzerrender Einfluss kann abschließend nicht beurteilt werden. Die Auswertung erfolgt erst ab Woche 5. Ein Einfluss einer Bluttransfusion oder einer CAD-Behandlung vor Woche 5 auf weitere Verabreichungen kann nicht ausgeschlossen werden.

⁴⁾ Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (zu Woche 26: 18 % bzw. 10 % in den Gruppen). Es ist unklar, wie die Erhebung nach Abbruch der Behandlung berücksichtigt wurde.

⁵⁾ Anteil fehlender Werte zum TAT im Sutimlimab-Arm (14 % bzw. 0 % in den Gruppen). Es ist unklar wie die Erhebung nach Abbruch der Behandlung berücksichtigt wurde.

⁶⁾ Bei frühzeitigem Abbruch wurden die Personen 9 Wochen nachbeobachtet. Dies kann zu einer verkürzten Erhebung und einer Verzerrung durch informative Zensierung führen. Es handelt sich um 3 Personen im Sutimlimab-Arm, die nach Woche 5 und vor Woche 15 abbrachen.

⁷⁾ Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (zu Woche 26: 18 % bzw. 10 % in den Gruppen). Es ist unklar wie die Erhebung nach Abbruch der Behandlung berücksichtigt wurde.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-Treat; SF-12: Short-Form 12 Health Survey; TAT: Treatment Assessment Timepoint; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird das Verzerrungspotential der Studie CARDINAL auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 13: Allgemeine Angaben, Studie CADENZA

Studie CADENZA Allgemeine Angaben	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
FAS ¹⁾ , n (%)	22 (100)	20 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	22 (100)	20 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	3 (13,6)	0
Aufgrund von:		
UE	3 (13,6)	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0
Entscheidung Ärztin/Arzt	0	0
Lost to Follow-up	0	0
Tod	0	0
Entzug der Einverständniserklärung	0	0
COVID-19	0	0
Personen mit mind. einer verpassten Visite aufgrund COVID-19, n (%)	1 (4,5)	2 (10,0)
Mediane Behandlungsdauer, Wochen (min; max) ²⁾	26,14 (7,1; 27,1)	26,14 (25,1; 27,3)
Mediane Beobachtungsdauer, Wochen (min; max)	k. A. ³⁾	k. A. ³⁾
Personen, bis Woche 26 (EoT für Teil A), n (%)	19 (86,4)	20 (100)
Personen mit ET/Safety-Follow-up, n (%)	3 (13,6)	0
Übergang in Teil B, n (%)	19 (86,4)	20 (100)

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4. Alle Personen haben eine Dosis der Studienmedikation erhalten, weshalb die FAS- der ITT-Population entspricht.

²⁾ Berechnung bei Übergang in Teil B: (Datum des Besuchs in Woche 26 – Datum der ersten Dosis + 15)/7, Berechnung bei vorzeitigem Abbruch oder nicht Übergang in Teil B: (Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 15)/7.

³⁾ Es kann davon ausgegangen werden, dass die Beobachtungszeit im Median bei 26 Wochen gelegen haben wird.

Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus SARS-CoV-2; EoT: Behandlungsende; ET: Early Termination; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 14: Allgemeine Angaben, Studie CARDINAL

Studie CARDINAL Allgemeine Angaben	Sutimlimab N = 24
Teil A	
FAS ¹⁾ , n (%)	24 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	24 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	2 (8,3)
Aufgrund von:	
UE	1 (4,2)
Fehlende Wirksamkeit	0
Entscheidung Ärztin/Arzt	0
Lost to Follow-up	0
Tod	1 (4,2)
Entzug der Einverständniserklärung	0
Andere	0
Personen mit mind. einer verpassten Visite aufgrund COVID-19, n (%)	0

Studie CARDINAL Allgemeine Angaben	Sutimlimab N = 24
Mediane Behandlungsdauer, Wochen (min; max) ²⁾	26,14 (3,1; 27,6)
Personen, bis Woche 26 (EoT für Teil A), n (%)	22 (91,7)
Personen mit ET, n (%)	2 (8,3)
Übergang in Teil B, n (%)	22 (91,7)
Teil B	
FAS, n (%)	22 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	22 (100)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	3 (13,6)
Aufgrund von:	
UE	2 (9,1)
Fehlende Wirksamkeit	0
Entscheidung Ärztin/Arzt	0
Lost to Follow-up	0
Tod	1 (4,5)
Entzug der Einverständniserklärung	0
Andere	0
Personen mit mind. einer verpassten Visite aufgrund COVID-19, n (%)	2 (9,1)
Mediane Behandlungsdauer, Wochen (min; max) ²⁾	118,15 (28; 151)
Personen, die Teil B abgeschlossen haben, n (%)	19 (86,4)
Personen mit ET, n (%)	3 (13,6)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4. Alle Personen haben eine Dosis der Studienmedikation erhalten weshalb die FAS- der ITT-Population entspricht.

²⁾ Dauer der Behandlung (in Wochen) definiert als: (Datum der letzten Dosis – Datum des Beginns von Teil B + 15)/7.

Abkürzungen: COVID-19: Coronavirus SARS-CoV-2; EoT: Behandlungsende; ET: Early Termination; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Charakterisierung der Studienpopulationen für CADENZA und CARDINAL finden sich in den Tabellen 15 und 16. Der Großteil der Studienteilnehmenden ist weiblich (CADENZA: > 78 %; CARDINAL: > 62 %). Angaben zur Krankheitsdauer seit Diagnosestellung gibt der pU nicht an.

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulation CADENZA

Studie CADENZA Charakterisierung der Studienpopulation	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD)	65,3 (10,9)	68,2 (10,1)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>		
< 65 Jahre	12 (54,5)	6 (30,0)
≥ 65 Jahre	10 (45,5)	14 (70,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	5 (22,7)	4 (20,0)
weiblich	17 (77,3)	16 (80,0)
<i>Region, n (%)¹⁾</i>		
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)

Studie CADENZA Charakterisierung der Studienpopulation	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
<i>BMI (kg/m²)</i> MW (SD)	24,8 (3,1)	24,0 (3,5)
<i>Baseline-Hb-Wert (g/dl)</i> <i>n (%)</i> MW (SD) Median (min; max)	22 (100) 9,2 (1,05) 9,3 (6,5; 11,1)	20 (100) 9,3 (1,04) 9,3 (7,7; 11,7)
<i>Häufigste (≥ 20 %) Vor- oder Begleiterkrankungen nach SOC, n (%)</i>		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (31,8)	4 (20,0)
Herzerkrankungen	5 (22,7)	5 (25,0)
Endokrine Erkrankungen	5 (22,7)	5 (25,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (13,6)	11 (55,0)
Erkrankungen des Immunsystems	5 (22,7)	3 (15,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (31,8)	4 (20,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (22,7)	8 (40,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (54,5)	14 (70,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (31,8)	8 (40,0)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (40,9)	5 (25,0)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (31,8)	6 (30,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (18,2)	4 (20,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (22,7)	3 (15,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (27,3)	7 (35,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (9,1)	4 (20,0)
Gefäßerkrankungen	9 (40,9)	6 (30,0)
<i>Gerichtete Vortherapie innerhalb der letzten 5 Jahre, n (%)</i>		
Ja	16 (72,7)	15 (75,0)
Kortikosteroide	11 (50,0)	9 (45,0)
Monotherapie Rituximab	12 (54,5)	9 (45,0)
Kombinationstherapie ³⁾	2 (9,1)	4 (20,0)
Andere Chemotherapie ⁴⁾	4 (18,2)	2 (10,0)
Immunabsorption	0	1 (5,0)
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i> Zeit ab Diagnose bis Randomisierung	k. A.	k. A.
<i>Hospitalisierung wegen CAD in den letzten 2 Jahren, n (%)</i>	2 (9,1)	3 (15,0)
Vorangegangene hämatologische Malignität (innerhalb der letzten 5 Jahre), n (%)	4 (18,2)	4 (20,0)
Lymphom	0	0
Lymphoproliferative Erkrankung	3 (13,6)	1 (5,0)
Sonstige, niedriggradige Lymphome	0	1 (5,0)
Sonstige Lymphome	1 (4,5)	2 (10,0)
<i>Gilbert-Syndrom, n (%)</i>		
negativ	20 (95,2)	18 (100)
unbekannt	1 (4,8)	0

Studie CADENZA Charakterisierung der Studienpopulation	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
<i>Krankheitssymptomatik und Schwere, n (%)²⁾</i>		
Fatigue	17 (77,3)	15 (75,0)
Schwächegefühl	14 (63,6)	10 (50,0)
Kurzatmigkeit	11 (50,0)	12 (60,0)
Herzklopfen/Herzrasen	6 (27,3)	4 (20,0)
Leichte Benommenheit/Präsynkope	3 (13,6)	2 (10,0)
Schmerzen in der Brust	3 (13,6)	1 (5,0)
Akrozyanose	9 (40,9)	4 (20,0)
Raynaud-Syndrom	5 (22,7)	3 (15,0)
Hämoglobinurie	8 (36,4)	2 (10,0)
Beeinträchtigende Kreislaufsymptome	3 (13,6)	0
Gravierendes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose)	1 (4,5)	0
<i>Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Screening, n (%)</i>		
0	19 (86,4)	20 (100)
1	3 (13,6)	0

¹⁾ Europa: Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Vereinigtes Königreich; Nordamerika: Kanada, USA; Asien: Japan; Andere: Australien, Israel.

²⁾ CAD-bedingte und -assoziierte Symptome zu Baseline.

³⁾ Mögliche Kombinationspartner: Bendamustin/Rituximab, Fludarabin/Rituximab, Kortikosteroide/Rituximab, andere Kombinationsregime.

⁴⁾ Azathioprin, Bortezomib, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Fludarabin.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation CARDINAL

Studie CARDINAL Charakterisierung der Studienpopulation	Sutimlimab N = 24
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD)	71,3 (8,18)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>	
< 65 Jahre	5 (20,8)
≥ 65 Jahre	19 (79,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
männlich	9 (37,5)
weiblich	15 (62,5)
<i>Region, n (%)</i>	
Europa	17 (70,8)
Nordamerika	3 (12,5)
Asien	3 (12,5)
Andere	1 (4,2)
<i>BMI (kg/m²)</i> MW (SD)	24,3 (4,2)
<i>Baseline-Hb-Wert (g/dl)</i> MW (SD) Median (min; max)	8,59 (1,6) 8,65 (4,9; 11,1)

Studie CARDINAL Charakterisierung der Studienpopulation	Sutimlimab N = 24
<i>Häufigste (≥ 20 %) Vor- oder Begleiterkrankungen nach SOC, n (%)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (25,0)
Herzerkrankungen	11 (45,8)
Ohr- und Labyrinth-Erkrankungen	5 (20,8)
Augenerkrankungen	7 (29,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (45,8)
Allgemeine Erkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort	5 (20,8)
Hepatobiliäre Erkrankungen	6 (25,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (45,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (37,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (41,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (41,7)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (20,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (25,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (33,3)
Gefäßerkrankungen	10 (41,7)
Personen mit mindestens einem laufenden/gelösten thromboembolischen Ereignis	8 (33,3)
<i>Vorthherapie innerhalb von 5 Jahren, n (%)</i>	
Ja	15 (62,5)
Kortikosteroide	10 (41,7)
Monotherapie ¹⁾	12 (50,0)
Kombinationstherapie ²⁾	6 (25,0)
Andere Chemotherapie ³⁾	5 (20,8)
Vorherige Therapie mit ...	
Rituximab	13 (54,2)
Ibrutinib	1 (4,2)
<i>Krankheitsdauer in Jahren</i>	
Zeit ab Diagnose bis Randomisierung	k. A.
Hospitalisierung wegen CAD in den letzten 2 Jahren, n (%)	16 (66,7)
Vorangegangene hämatologische Malignität (innerhalb der letzten 5 Jahre), n (%)	0
<i>Gilbert-Syndrom, n (%)</i>	
positiv	0 (0)
negativ	21 (87,5)
unbekannt	3 (12,5)
<i>Krankheitssymptomatik und Schwere, n (%)⁴⁾</i>	
Fatigue	18 (75,0)
Schwächegefühl	15 (62,5)
Kurzatmigkeit	13 (54,2)
Herzklopfen/Herzrasen	7 (29,2)
Leichte Benommenheit/Präsynkope	-
Schmerzen in der Brust	2 (8,3)
Akrozyanose	3 (12,5)
Raynaud-Syndrom	1 (4,2)
Hämoglobinurie	5 (20,8)
Beeinträchtigende Kreislaufsymptome	2 (8,3)
Gravierendes vaskuläres Ereignis (einschl. Thrombose)	0 (0)

Studie CARDINAL Charakterisierung der Studienpopulation	Sutimlimab N = 24
<i>Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Screening</i>	
MW (SD)	4,8 (6,17)
Median (min; max)	2,0 (1, 23)
n (%)	
0	0
1–2	14 (58,3)
3–4	3 (12,5)
> 4	7 (29,2)

¹⁾ Ibrutinib, Rituximab.

²⁾ Bendamustin/Rituximab; Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison, Rituximab (CHOP-R); Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison (Cvp); Fludarabin/Rituximab.

³⁾ Bortezomib; Cyclophosphamid.

⁴⁾ CAD-bedingte und -assoziierte Symptome zu Baseline.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse.

Protokollverletzungen

CADENZA

Große Protokollverletzungen betrafen 14 Personen (64 %) im Sutimlimab-Arm und 16 (80 %) im Placebo-Arm. 6 Personen (27 %) im Sutimlimab-Arm und 4 (20 %) im Placebo-Arm erhielten verbotene Medikationen; hierbei handelt es sich laut Studienbericht um Rituximab-Monotherapie oder Rituximab-Kombinationstherapien (z. B. mit Bendamustin, Fludarabin, Ibrutinib oder zytotoxischen Arzneimitteln). Dosisanpassungen von B-12, Folat und Eisen führten auch zu Protokollverletzungen. Laut Studienbericht war die häufigste Ursache für eine Protokollverletzung dieser Kategorie Folat- oder Eisenanpassungen. Detaillierte Informationen legt der pU nicht vor. Es zeigen sich Unterschiede bezüglich Protokollverletzungen im Zusammenhang mit dem Einsatz des Studienmedikaments bei 3 Personen (14 %) im Sutimlimab-Arm und bei 6 (30 %) im Placebo-Arm. Hierzu zählten im Sutimlimab-Arm eine verpasste Cross-over-Dosis, verpasste Initialdosis und der Einsatz eines falschen Filters. Im Placebo-Arm wurde der Einsatz eines falschen Filters, verpasste Dosis an Tag 7, verpasste Dosis und bei 2 Personen auch die Verabreichung einer einzelnen Dosis Sutimlimab gewertet. Detaillierte Informationen legt der pU nicht vor. Aus dem European Public Assessment Report (EPAR) geht hervor, dass vorgelegte Sensitivitätsanalysen zu verbotenen Medikationen, die zu Protokollverletzungen führen, robuste Ergebnisse des Behandlungseffekts zeigen.

CARDINAL

In Teil A gab es bei 10 Personen (41,7 %) mindestens eine größere Protokollabweichung. Bei 5 Personen traten Sicherheitsabweichungen auf, darunter SUE, die bei 3 Personen nicht innerhalb von 24 Stunden gemeldet wurden; eine Transfusion bei 1 Person, die symptomatisch war, aber einen Hb-Wert von 9,1 g/dl hatte und eine Haemophilus-Influenza-Impfung, die erst nach Woche 5 erfolgte. 4 Personen erhielten nicht wie geplant Transfusionen, bei keiner dieser Personen wurde der primäre Endpunkt erreicht.

In Teil B gab es bei 16 Personen (72,7 %) mindestens eine größere Protokollabweichung. Die häufigsten schwerwiegenden Protokollabweichungen ergaben sich aus verbotenen Medikamenten (10 Personen (45,5 %)) und Untersuchungsverfahren (6 Personen (27,3 %)). Größere Abweichungen innerhalb der Kategorie „Verbotene Medikamente“ betrafen die Verwendung von laut Protokoll verbotenen Medikamenten oder die Erhöhung der Dosis eines Medikaments, das in

stabiler Dosis verabreicht werden durfte. Detaillierte Informationen legt der pU nicht vor. Die meisten größeren Abweichungen, die sich aus den Untersuchungsverfahren ergaben, betrafen die Erfassung von Vitaldaten und Laborproben.

Begleitmedikation

Anhand der in der Studie CADENZA dokumentierten Begleitmedikation zeigt sich, dass 5 Personen (23 %) der Studienteilnehmenden im Sutimlimab-Arm und nur 1 (5 %) im Placebo-Arm eine Begleitmedikation mit Kortikosteroiden erhielt. Da Untersuchungen zeigen, dass Kortikosteroide keine Wirksamkeit haben [1,2,4,17], ergeben sich keine relevanten Aspekte für die Nutzenbewertung. Dies gilt auch für die Studie CARDINAL, in der 6 Personen (25 %) der Studienteilnehmenden Kortikosteroide bekamen.

Transfusionen erhielten innerhalb der ersten 5 Wochen nach Verabreichung der Studienmedikation 1 Person (4,6 %) im Sutimlimab-Arm und 2 (10 %) im Placebo-Arm. Zwischen Woche 5 und 26 erhielt 1 Person (4,6 %) im Sutimlimab-Arm eine Transfusion und 4 (20 %) im Placebo-Arm. Ob die Personen, die bis Woche 5 bereits eine Transfusion erhielten, auch zu denen gehören, die ab Woche 5 Transfusionen erhielten, ist nicht berichtet.

In der Studie CARDINAL erhielten 5 Personen (20,8 %) von Verabreichung der Studienmedikation bis Woche 5 mindestens eine Transfusion; 4 davon hatten auch eine Transfusion nach Woche 5. 6 Personen (25 %) der Ausgangspopulation hatten nach Woche 5 bis Woche 26 mindestens eine Transfusion. In Teil B erhielten 7 Personen (29 %) der Ausgangspopulation mindestens eine Transfusion.

3.2 Mortalität

Während der RCP der Studie CADENZA wurde in beiden Studienarmen kein Todesfall beobachtet. In der Studie CARDINAL verstarben 3 Personen (12,5 %) der Ausgangspopulation.

3.3 Morbidität

3.3.1 Therapieansprechen (ergänzend)

Die Ergebnisse des Therapieansprechens der RCP der Studie CADENZA von Woche 5 bis Woche 26 sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Randomisierung erfolgte unstratifiziert. Auswertungen des primären Endpunkts für das Odds Ratio wurden jedoch nach den Stratifizierungsfaktoren (Hb-Wert zu Baseline und geographische Region) vorgenommen.

Tabelle 17: Therapieansprechen, Studie CADENZA (RCP); FAS

Studie CADENZA (RCP) Therapieansprechen	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
Personen mit Therapieansprechen ¹⁾ , n Anteil Responder in Prozent [95%-KI] ²⁾	16 72,7 [49,8; 89,3]	3 15,0 [3,2; 37,9]
RR Therapieansprechen [95%-KI]; p-Wert ³⁾	4,85 [1,66; 14,19]; p < 0,001	
<i>Teilkomponente „Anstieg Hb-Wert um $\geq 1,5$ g/dl⁴⁾“</i>		
ja	16 (72,7)	3 (15,0)
nein	3 (13,6)	17 (85,0)
unbekannt	3 (13,6)	0
RR [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	k. A.; 0,0002	
<i>Teilkomponente „Keine Transfusion Woche 5–26⁶⁾“</i>		
ja	18 (81,8)	16 (80,0)
nein	1 (4,5)	4 (20,0)
unbekannt	3 (13,6)	0
RR [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	k. A.; 0,998	
<i>Teilkomponente „Keine CAD-Behandlung Woche 5–26⁶⁾“</i>		
ja	19 (86,4)	20 (100)
nein	1 (4,5) ⁷⁾	0
unbekannt	2 (9,1)	0
RR [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	k. A.; 0,175	

¹⁾ Kriterien Responder: Anstieg Hb-Wert um $\geq 1,5$ g/dl und von Woche 5 bis Woche 26 keine Bluttransfusion und keine weitere CAD-Behandlung – abgesehen davon, was per Studienprotokoll erlaubt war.

²⁾ 95%-KI berechnet mit der exakten Clopper-Pearson-Methode für binomiale Proportionen.

³⁾ P-Wert basierend auf CMH-Test stratifiziert nach Hb-Wert zu Baseline (< Median, \geq Median) und geographische Region (Asien/Andere, Nordamerika, Europa). RR mit 95%-KI wurde post hoc nach CMH-Methode berechnet. Anteil fehlender Werte wird nicht angegeben. In Sensitivitätsanalysen zeigen sich jedoch für das Odds Ratio ähnlich Ergebnisse bei Analysen der Personen ohne fehlende Visiten und ohne vorzeitigen Abbruch (21 Personen im Sutimlimab-Arm, 18 Personen im Placebo-Arm).

⁴⁾ Es wurde der Mittelwert aus den Wochen 23, 25 und 26 gebildet. Personen ohne Erhebung in Woche 23, 25 und 26 wurden als unbekannt gewertet. Von 19 ausgewerteten Personen im Sutimlimab-Arm hatte 1 Person keine Erhebung des Hb-Werts in Woche 23 und von 20 Personen im Placebo-Arm hatte 1 Person keine Erhebung zu Woche 25 und 26.

⁵⁾ Berechnet mit zweiseitigem Boschloo's Test. Es ist unklar, ob der p-Wert unter Einbeziehung der Kategorie „unbekannt“ gebildet wurde.

⁶⁾ Studienteilnehmende ohne Event, die die Studie vor Woche 23 abbrachen, wurden als unbekannt gewertet.

⁷⁾ Diese Person erhielt Rituximab.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; RR: Relatives Risiko.

Tabelle 18: Therapieansprechen, Studie CARDINAL Teil A; FAS

Studie CARDINAL Teil A Therapieansprechen	Sutimlimab N = 24
Personen mit Therapieansprechen, n Anteil an Respondern in Prozent [95%-KI] ¹⁾	13 54,2 [32,8; 74,4]
<i>Teilkomponente „Anstieg Hb-Wert um ≥ 2 g/dl²⁾“</i>	
ja	15 (62,5)
nein	7 (29,2)
unbekannt	2 (8,3)
<i>Teilkomponente „Hb-Wert ≥ 12 g/dl²⁾“</i>	
ja	9 (37,5)
nein	13 (54,2)
unbekannt	2 (8,3)
<i>Teilkomponente „Keine Transfusion Woche 5–26“</i>	
ja	17 (70,8)
nein	6 (25,0)
unbekannt ³⁾	1 (4,2)
<i>Teilkomponente „Keine CAD-Behandlung Woche 5–26“</i>	
ja	22 (91,7)
nein	0
unbekannt ³⁾	2 (8,3)

¹⁾ 95%-KI berechnet mit der exakten Clopper-Pearson-Methode für binomiale Proportionen.

²⁾ Es wurde der Mittelwert aus den Wochen 23, 25 und 26 gebildet. Personen ohne Erhebung in Woche 23, 25 und 26 wurden als unbekannt gewertet.

³⁾ Studienteilnehmende ohne Event, die die Studie vor Woche 23 abbrachen, wurden als unbekannt gewertet.

Abkürzungen: CAD: Kälteagglutinin-Krankheit; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall.

Langzeitdaten für den Endpunkt „Therapieansprechen“ liegen für Teil B der Studie CARDINAL nicht vor. Für weitere Informationen zu erhaltenen Bluttransfusionen siehe Kapitel 3.1 (Abschnitt „Begleitmedikation“).

3.3.2 Allgemeiner Gesundheitszustand

EQ-5D-5L-VAS

In Tabelle 19 sind die Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands basierend auf der EQ-5D-5L-VAS für die Studienteilnehmenden abgebildet. Bei der Studie CADENZA zeigte sich eine Erhöhung der Werte der EQ-5D-5L-VAS bei Personen im Sutimlimab-Arm, allerdings war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Auch bei der einarmigen Studie CARDINAL war eine Erhöhung der Werte der EQ-5D-5L-VAS erkennbar. Die Langzeitdaten zeigen, dass die Werte über einen Zeitraum von 2 Jahren relativ konstant bleiben, zu Woche 123 (2,4 Jahre) jedoch wieder abnehmen.

Tabelle 19: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L-VAS, Studie CADENZA (RCP); FAS

Studie CADENZA (RCP) EQ-5D-5L-VAS ¹⁾	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	22 (100) 61,18 (19,48)	20 (100) 65,95 (18,79)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 26</i> n (%) LS Mean (SE) ²⁾	18 (81,8) 13,29 (3,77)	18 (90) 2,54 (3,77)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ²⁾	10,75 [-0,09; 21,60]; 0,052	

¹⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen besseren Gesundheitszustand.

²⁾ ANCOVA mit Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable, dem Behandlungsarm als unabhängige Variable und dem Baseline-Wert als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

In der Studie CARDINAL lagen nach Woche 123 die Rücklaufquoten bei < 70 %, weshalb die Ergebnisse nur bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt werden.

Tabelle 20: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L-VAS, Studie CARDINAL; FAS

Studie CARDINAL EQ-5D-5L-VAS ¹⁾	Sutimlimab N = 24
Teil A	
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	23 (95,8) 61,96 (14,67)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 19</i> n (%) MW (SD)	20 (83,3) 16,60 (15,95)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 26</i> n (%) MW (SD)	16 (66,7) ²⁾ 16,75 (16,90)

Studie CARDINAL EQ-5D-5L-VAS¹⁾	Sutimlimab N = 24
Teil B	
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 51</i> n (%) ³⁾ MW (SD)	20 (87) 14,50 (19,05)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 75</i> n (%) ³⁾ MW (SD)	19 (82,6) 17,84 (16,6)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 99</i> n (%) ³⁾ MW (SD)	17 (73,91) 14,06 (13,82)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 123</i> n (%) ³⁾ MW (SD)	19 (82,6) 8,84 (18,8)

¹⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Die Rücklaufquote ist gering, der Anteil an fehlenden Werten liegt über 30 %. Da jedoch eine Person in Teil A verstorben ist ergibt sich eine Rücklaufquote von 70 % bezogen auf die noch zu erhebenden Personen (n = 23).

³⁾ Population bei Teil B: N = 23 (ab Woche 27, weil eine Person in Teil A verstorben ist).

Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.3.3 Fatigue

FACIT-Fatigue

In den Tabellen 21 und 22 sind die Veränderungen in Bezug auf die Fatigue basierend auf der FACIT-Fatigue abgebildet. Bei der Studie CADENZA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sutimlimab. Anhand der Daten der einarmigen Studie CARDINAL konnte ebenfalls eine Verminderung der Fatigue-Symptome gezeigt werden, die über einen Zeitraum von 2 Jahren konstant blieb, allerdings zu Woche 123 wieder zunahm.

Tabelle 21: Fatigue mittels FACIT-Fatigue, Studie CADENZA (RCP); FAS

Studie CADENZA (RCP) FACIT-Fatigue¹⁾	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	22 (100) 31,67 (12,80)	20 (100) 32,99 (10,95)
<i>Veränderung von Baseline zum TAT²⁾</i> n (%) LS Mean (SE) ³⁾	19 (86,36) 10,89 (1,82)	20 (100) 0,76 (1,81)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ³⁾	10,13 [4,97; 15,29], < 0,001	
Hedges' g	k. A. ⁴⁾	

¹⁾ Skala 0–52. Eine höhere Punktzahl bedeutet geringere Beschwerden.

²⁾ Definiert als der Mittelwert der Besuche in Woche 23, 25 und 26. Fehlt ein Wert bei einem dieser Termine, wird er als Durchschnitt der verfügbaren Werte berechnet, es sei denn, es liegt kein Wert aus allen 3 Terminen vor.

³⁾ MMRM: Veränderung gegenüber Baseline war die abhängige Variable, Baseline und Visite die unabhängigen Variablen.

⁴⁾ Hedges' s liegt nur für den hypothetischen Schätzwert vor. Dieser wird als nicht adäquat angesehen.

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TAT: Treatment Assessment Timepoint.

In der Studie CARDINAL lagen nach Woche 123 die Rücklaufquoten bei < 70 %, weshalb die Ergebnisse nur bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt werden.

Tabelle 22: Fatigue mittels FACIT-Fatigue, Studie CARDINAL; FAS

Studie CARDINAL FACIT-Fatigue¹⁾	Sutimlimab N = 24
Teil A	
<i>Baseline</i> n (%) MW (SD)	22 (91,67) 32,50 (10,63)
<i>Veränderung von Baseline zum TAT²⁾</i> n (%) LS Mean (SE) ³⁾	21 (87,50) 9,41 (1,85)
Teil B	
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 51</i> n (%) ⁴⁾ MW (SD)	20 (87) 10,5 (12,05)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 75</i> n (%) ⁴⁾ MW (SD)	19 (82,61) 11 (11,51)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 99</i> n (%) ⁴⁾ MW (SD)	17 (73,91) 9,94 (8,19)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 123</i> n (%) ⁴⁾ MW (SD)	19 (82,61) 6,79 (11,28)

¹⁾ Skala 0–52. Eine höhere Punktzahl bedeutet geringere Beschwerden.

²⁾ Definiert als der Mittelwert der Besuche in Woche 23, 25 und 26. Fehlt ein Wert bei einem dieser Termine, wird er als Durchschnitt der verfügbaren Werte berechnet, es sei denn, es liegt kein Wert aus allen 3 Terminen vor. In Woche 23 lagen Werte von 20 Personen vor, in Woche 25 von 21 und in Woche 26 von 17, sodass in das MMRM Werte von 21 Personen mit einfließen.

³⁾ MMRM: Veränderung gegenüber Baseline war die abhängige Variable, Baseline und Visite die unabhängigen Variablen.

⁴⁾ Population bei Teil B ab Woche 27: N = 23 (weil eine Person in Teil A verstorben).

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FAS: Full Analysis Set; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TAT: Treatment Assessment Timepoint.

3.3.4 Thromboembolische Ereignisse

In der Studie CADENZA hatte 1 Person (4,5 %) im Sutimlimab-Arm ein thromboembolisches Ereignis im Preferred Term „Zerebrale Venenthrombose“ nach Woche 5 bis Woche 26. In der Studie CARDINAL traten bei 2 Personen (8,3 %) der Ausgangspopulation Ereignisse unter Behandlung mit Sutimlimab in den Preferred Terms „Durch Medizinprodukt bedingte Thrombose“ und „Thrombose einer peripheren Arterie“ auf.

3.4 Lebensqualität

SF-12

Tabelle 23: Lebensqualität mittels SF-12, Studie CADENZA (RCP); FAS

Studie CADENZA (RCP) SF-12	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
Physical Component Summary¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ MW (SD)	21 (95,5) 43,4 (6,0)	20 (100) 39,0 (7,7)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 26³⁾</i> n (%) ²⁾ LS Mean (SE)	18 (81,8) 5,5 (1,4)	18 (90) 1,6 (1,4)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	3,97 [-0,25; 8,20]; 0,064	
Mental Component Summary¹⁾		
<i>Baseline</i> n (%) ²⁾ MW (SD)	21 (95,5) 43,9 (10,4)	20 (100) 49,8 (10)
<i>Veränderung von Baseline zu Woche 26³⁾</i> n (%) ²⁾ LS Mean (SE)	18 (81,8) 5,65 (2,3)	18 (90) -0,48 (2,3)
Mittelwertdifferenz ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	6,13 [-0,40; 12,67]; 0,065	

¹⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechteste Lebensqualität) und 100 (denkbar beste Lebensqualität).

²⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf FAS).

³⁾ Anzahl der Personen mit verfügbaren Werten zu Baseline und Woche 26.

⁴⁾ Mittelwertdifferenz: ANCOVA mit der Veränderung gegenüber Baseline als abhängige Variable, Behandlung als unabhängige Variable und adjustiert auf den Baseline-Wert.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short-Form 12 Health Survey.

Langzeitdaten zur Lebensqualität aus der Studie CARDINAL können bis Woche 87 dargestellt werden. Ab Woche 99 belaufen sich die Rücklaufquoten bezogen auf das FAS von Teil B auf < 70 %.

Tabelle 24: Lebensqualität mittels SF-12, Studie CARDINAL; FAS

Studie CARDINAL SF-12	Sutimlimab N = 24
Physical Component Summary¹⁾	
Teil A	
Baseline n (%) MW (SD)	22 (91,7) 38,7 (8,7)
Veränderung von Baseline zu Woche 26 n (%) MW (SD)	16 (66,7) ²⁾ 5,4 (7,6)
Teil B	
Veränderung von Baseline zu Woche 51 n (%) ³⁾ MW (SD)	18 (78,3) 6,7 (9,9)
Veränderung von Baseline zu Woche 75 n (%) ³⁾ MW (SD)	18 (78,3) 6,6 (9,2)
Veränderung von Baseline zu Woche 87 n (%) ³⁾ MW (SD)	18 (78,3) 6,4 (9)
Mental Component Summary¹⁾	
Teil A	
Baseline n (%) MW (SD)	22 (91,7) 49,8 (8,2)
Veränderung von Baseline zu Woche 26 n (%) MW (SD)	16 (66,7) ²⁾ 4,4 (10)
Teil B	
Veränderung von Baseline zu Woche 51 n (%) ³⁾ MW (SD)	18 (78,3) 3,9 (9,5)
Veränderung von Baseline zu Woche 75 n (%) ³⁾ MW (SD)	18 (78,3) 3,1 (9,9)
Veränderung von Baseline zu Woche 87 n (%) ³⁾ MW (SD)	18 (78,3) 1,6 (10,4)

¹⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechteste Lebensqualität) und 100 (denkbar beste Lebensqualität).

²⁾ Die Rücklaufquote ist gering, der Anteil an fehlenden Werten liegt über 30 %. Da jedoch 1 Person in Teil A verstorben ist, ergibt sich eine Rücklaufquote von 70 % bezogen auf die noch zu erhebenden Personen (n = 23).

³⁾ Rücklaufquoten für Teil B werden auf 23 Personen berechnet, da von der Ursprungspopulation von Teil A 1 Person verstorben ist und nicht mehr erhoben werden kann. Eingeschlossen in die Studie wurden 22 Personen aus Teil A.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SF-12: Short-Form 12 Health Survey.

3.5 Sicherheit

Im folgenden Kapitel sind die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen für die RCP der Studie CADENZA und die einarmige Studie CARDINAL Teil A und Teil B dargestellt. TEAE wurden ab dem Tag der ersten Studienmedikation bis zum Behandlungsende des Teil A der Studie CADENZA ausgewertet. Bei vorzeitigem Abbruch wurden UE bis 9 Wochen nach Verabreichung der letzten Studienmedikation erfasst und ausgewertet. Die mediane Behandlungsdauer der Studie CADENZA beträgt in beiden Studienarmen 26,14 Wochen; die Beobachtungsdauer ist nicht angegeben. Außer 3 Personen (13,6%) im Sutimlimab-Arm, die die Studie aufgrund von UE frühzeitig abbrachen, beendeten alle Studienteilnehmenden den Teil A der Studie CADENZA. Die mediane Behandlungszeit der Studie CARDINAL Teil A beträgt 26,14 Wochen und für Teil B 118 Wochen (> 2 Jahre); die Beobachtungszeit ist nicht angegeben.

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen, z. B. hinsichtlich der Preferred Terms „Anämie“, „Raynaud-Syndrom“, „Fatigue“.

Tabelle 25: Zusammenfassung der UE, Studie CADENZA (RCP); Sicherheitspopulation

Studie CADENZA (RCP) Zusammenfassung der UE¹⁾ Personen mit mindestens einem ...	Sutimlimab N = 22 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	RR [95%-KI]²⁾; p-Wert³⁾
UE	21 (95,5)	20 (100)	-
UE CTCAE-Grad $\geq 3^4)$	5 (22,7)	3 (15,0)	k. A.; 0,632
SUE	3 (13,6)	1 (5,0)	k. A.; 0,499
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	3 (13,6)	0	k. A.; 0,175

¹⁾ Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

²⁾ Effektschätzer wurden nicht vorgelegt.

³⁾ Berechnet mit zweiseitigem Boschloo's Test, post hoc für Modul 4.

⁴⁾ UE mit fehlendem Schweregrad wurden der Kategorie „UE CTCAE-Grad ≥ 3 “ zugeordnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 26: Zusammenfassung der UE, Studie CARDINAL Teil A und Teil B; Sicherheitspopulation

Studie CARDINAL Zusammenfassung der UE¹⁾ Personen mit mindestens einem ...	Sutimlimab Teil A N = 24 n (%)	Sutimlimab Teil B²⁾ N = 22 n (%)
UE	22 (91,7)	22 (100)
UE CTCAE-Grad $\geq 3^3)$	7 (29,2)	15 (68,2)
SUE	7 (29,2)	12 (54,5)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (4,2)	3 (13,6)

¹⁾ Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

²⁾ Prozentangabe bezieht sich nicht auf das FAS, sondern auf die in Teil B übergegangene Teilpopulation (n = 22). 1 von 2 Personen ist in Teil A verstorben.

³⁾ UE mit fehlendem Schweregrad wurden der Kategorie „UE CTCAE-Grad ≥ 3 “ zugeordnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 27: UE mit Inzidenz ≥ 20 %, Studie CADENZA (RCP); Sicherheitspopulation

Studie CADENZA (RCP) UE ¹⁾ mit Inzidenz ≥ 20 % ²⁾ MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term	Sutimlimab N = 22 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	RR [95%-KI] ⁴⁾ ; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (18,2)	6 (30,0)	k. A.
Anämie	2 (9,1)	4 (20,0)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (50,0)	7 (35,0)	k. A.
Diarrhö	2 (9,1)	4 (20,0)	k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (40,9)	7 (35,0)	k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (45,5)	10 (50,0)	k. A.
Rhinitis	4 (18,2)	0	k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (27,3)	1 (5,0)	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (18,2)	8 (40,0)	k. A.
Erkrankungen des Nervensystems	7 (31,8)	5 (25,0)	k. A.
Kopfschmerzen	5 (22,7)	2 (10,0)	k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (31,8)	4 (20,0)	k. A.
Gefäßerkrankungen	9 (40,9)	0	k. A.
Hypertonie	5 (22,7)	0	k. A.
Raynaud-Syndrom	4 (18,2)	0	k. A.

¹⁾ Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

²⁾ Aufgrund der geringen Fallzahlen innerhalb der Studien und der ausschließlich deskriptiven Darstellung zu den Systemorganklassen und Preferred Terms, wird von den ursprünglichen Kriterien der Darstellung abgewichen und erst ab einer Häufigkeit von 20 % berichtet.

³⁾ Wenn bei einer Person mehr als ein UE in einer Kategorie auftrat, wurde die Person nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

⁴⁾ Effektschätzer und p-Werte wurden nicht vorgelegt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 28: UE mit Inzidenz $\geq 20\%$, Studie CARDINAL Teil A und Teil B; Sicherheitspopulation

Studie CARDINAL UE ¹⁾ mit Inzidenz $\geq 20\%$ ²⁾ MedDRA-Systemorganklasse ³⁾ Preferred Term	Teil A	Teil B
	Sutimlimab N = 24 n (%)	Sutimlimab N = 22 ⁴⁾ n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (33,3)	17 (77,3)
Diarrhö	-	5 (22,7)
Übelkeit	-	5 (22,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (29,2)	14 (63,6)
Fatigue	-	6 (27,3)
Fieber	-	5 (22,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (54,2)	17 (77,3)
Harnwegsinfektion	-	5 (22,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (20,8)	9 (40,9)
Untersuchungen	5 (20,8)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (20,8)	10 (45,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	12 (54,5)
Anämie	-	7 (31,8)
Herzerkrankungen	-	7 (31,8)
Augenerkrankungen	-	7 (31,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	7 (31,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	12 (54,5)
Erkrankungen des Nervensystems	-	13 (59,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	8 (36,4)
Gefäßerkrankungen	-	12 (54,5)
Zyanose	-	5 (22,7)

¹⁾ Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingehen.

²⁾ Aufgrund der geringen Fallzahlen innerhalb der Studien und der ausschließlich deskriptiven Darstellung zu den Systemorganklassen und Preferred Terms, wird von den ursprünglichen Kriterien der Darstellung abgewichen und erst ab einer Häufigkeit von 20 % berichtet.

³⁾ Wenn bei einer Person mehr als ein UE in einer Kategorie auftrat, wurde die Person nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

⁴⁾ Prozentangabe bezieht sich nicht auf das FAS, sondern auf die in Teil B übergegangene Teilpopulation (n = 22). 1 von 2 Personen ist in Teil A verstorben.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 20 % für UE; FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

In der Studie CADENZA traten schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder höher) in der Systemorganklasse „Gefäßerkrankungen“ bei 3 Personen (13,6 %) im Sutimlimab-Arm und bei keiner Person im Placebo-Arm auf. In der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“

trat im Placebo-Arm bei 3 Personen (15 %) ein schweres UE auf, hingegen bei keiner Person im Sutimlimab-Arm. Bei 2 Personen (10 %) handelt es sich dabei um den Preferred Term „Anämie“.

In Teil A der Studie CARDINAL hatten in allen Systemorganklassen maximal 2 Personen (< 10 %) ein Ereignis. In Teil B wurde in den Preferred Terms „Anämie“ und „Zyanose“ jeweils bei 3 Personen (13,6 %) ein schweres UE verzeichnet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Studie CADENZA hatte in allen Systemorganklassen maximal 1 Person (≤ 5 %) ein Ereignis. In der Studie CARDINAL hatten in allen Systemorganklassen maximal 2 Personen (< 10 %) Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 29: UE von besonderem Interesse, Studie CADENZA (RCP); Sicherheitspopulation

Studie CADENZA (RCP) UE von besonderem Interesse ¹⁾	Sutimlimab N = 22 n (%)	Placebo N = 20 n (%)	RR [95%-KI] ²⁾ p-Wert ³⁾
Innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion¹⁴⁾	11 (50,0)	7 (35,0)	k. A.; 0,358
Herzerkrankungen	1 (4,5)	1 (5,0)	k. A.; 1,0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	1 (5,0)	k. A.; k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (13,6)	2 (10,0)	k. A.; 0,897
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (13,6)	1 (5,0)	k. A.; 0,499
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (13,6)	0	k. A.; 0,175
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (4,5)	1 (5,0)	k. A.; 1,0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (4,5)	0	k. A.; k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (4,5)	1 (5,0)	k. A.; 1,0
Gefäßerkrankungen	1 (4,5)	0	k. A.; k. A.
Infektionen (Grad ≥ 3)¹⁾	2 (9,1)	1 (5,0)	k. A.; 0,875
Schwerwiegende Infektionen	1 (4,5)	1 (5,0)	k. A.; 1,0
Hämolytischer Durchbruch	2 (9,1)	3 (15,0)	k. A.; k. A.
Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen⁵⁾	5 (21,7)	3 (15,0)	k. A.; 0,897
ADA⁶⁾	2 (9,1)	k. A.	k. A.

¹⁾ Es kommt zu Doppelerfassungen mit den UE > 20 %.

²⁾ Effektschätzer wurden nicht vorgelegt.

³⁾ Post hoc berechnet mit dem exakten Boschloo's Test für kleine Fallzahlen.

⁴⁾ TEAE, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion aufgetreten sind, wurden als UE von besonderem Interesse definiert. Die Listung erfolgt gemäß MedDRA-Systemorganklasse.

⁵⁾ Post hoc als UE von besonderem Interesse in Modul 4 geführt. Es ist unklar, welche Systemorganklassen und Preferred Terms dieser Kategorie zugeordnet werden (siehe Kapitel 3.5).

⁶⁾ Untersuchungen zu ADA (Erhoben vor der Behandlung, an Tag 7, 35, 77, 133, 175 und 182 (EoT) und zum ET-Follow-up bei frühzeitigem Abbruch). 20 von 22 Personen wurden in die ADA-Auswertung einbezogen. Keine dieser Personen war vor der Behandlung ADA positiv. Der ADA-Status im Placebo-Arm ist nicht berichtet.

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug-Antikörper; EoT: Behandlungsende; ET: Early Termination; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; RR: Relatives Risiko; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 30: UE von besonderem Interesse, Studie CARDINAL Teil A und Teil B; Sicherheitspopulation

Studie CARDINAL UE von besonderem Interesse ¹⁾	Teil A	Teil B
	Sutimlimab N = 24 n (%)	Sutimlimab N = 22 ²⁾ n (%)
Innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion¹⁾³⁾	6 (25)	5 (22,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (4,2)	1 (4,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (4,2)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (8,3)	-
Untersuchungen	1 (4,2)	-
Gefäßerkrankungen	1 (4,2)	1 (4,5)
Herzkrankungen	-	1 (4,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	1 (4,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	1 (4,5)
Infektionen (Grad ≥ 3)¹⁾	2 (8,3)	8 (36,4)
Hämolytischer Durchbruch	2 (8,3)	k. A.
Überempfindlichkeits- und anaphylaktische Reaktionen⁴⁾	3 (12,5)	k. A.

¹⁾ Es kommt zu Doppelerfassungen mit den UE > 20 %.

²⁾ Prozentangabe bezieht sich nicht auf das FAS, sondern auf die in Teil B übergegangene Teilpopulation (n = 22). 1 von 2 Personen ist in Teil A verstorben.

³⁾ TEAE, die innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion aufgetreten sind, wurden als UE von besonderem Interesse definiert. Die Listung erfolgt gemäß MedDRA-Systemorganklasse.

⁴⁾ Post hoc als UE von besonderem Interesse in Modul 4 geführt. Es ist unklar, welche Systemorganklassen und Preferred Terms dieser Kategorie zugeordnet werden (siehe Kapitel 3.5).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Sutimlimab

Gemäß Fachinformation ist Sutimlimab (Enjaymo®) zugelassen zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (CAD). Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht; für Personen mit einem Gewicht von 39 bis < 75 kg beträgt die empfohlene Dosis 6.500 mg und für Personen mit einem Gewicht von 75 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 7.500 mg. Sutimlimab ist in den ersten 2 Wochen wöchentlich intravenös zu verabreichen; danach erfolgt die Verabreichung alle 2 Wochen. Sutimlimab ist ausschließlich für die kontinuierliche Anwendung als chronische Therapie vorgesehen, sofern das Absetzen von Sutimlimab nicht klinisch indiziert ist.

In den vorliegenden Studien wurden sowohl erwachsene Personen mit primärer CAD eingeschlossen, die keine Bluttransfusion in der jüngeren Krankengeschichte hatten (Studie CADENZA), als auch welche, die mindestens eine Bluttransfusion innerhalb der letzten 6 Monate vor Behandlungsbeginn erhalten haben (Studie CARDINAL). Die Diagnose einer primären CAD wurde nach verschiedenen Kriterien gesichert, sodass die Patientinnen und Patienten eine Hämolyse mit einem oder mehreren CAD- oder Anämie-bezogenen Anzeichen hatten. Die Studien umfassen symptomatische Personen mit primärer CAD. Der Hb-Wert sollte in beiden Studien bei Einschluss $\leq 10,0$ g/dl liegen. Laut EPAR können beide Studien zusammen als repräsentativ für die Population der primären CAD mit hämolytischer Anämie angesehen werden. Personen mit einem sekundären Kälteagglutinin-Syndrom als Folge einer Infektion, einer rheumatologischen Erkrankung oder einer aktiven hämatologischen Malignität waren von beiden Studien nicht umfasst. Es wird davon ausgegangen, dass sie auch vom Anwendungsgebiet nicht umfasst sind.

Die in der Studie eingesetzten Dosierungen stimmen mit der empfohlenen Sutimlimab-Anwendung gemäß Fachinformation überein.

An beiden Studien waren auch Studienzentren in Deutschland beteiligt. In der Studie CADENZA handelt es sich um 1 Studienzentrum, der Anteil der Studienteilnehmenden aus Deutschland lag bei etwa 24 %. An der Studie CARDINAL waren 3 deutsche Studienzentren beteiligt und der Anteil der Studienteilnehmenden lag bei 25 %. Der Anteil an deutschen Studienteilnehmenden war größer als der von Patientinnen und Patienten aus anderen Ländern. Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der Studie CADENZA wurden die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm mit Placebo behandelt. Für asymptomatische Personen wird „Watchful Waiting“ empfohlen [17]. Bei Auftreten einer symptomatischen Hämolyse, wie bei den vorliegenden Personen, wird hingegen die Behandlung der Grunderkrankung empfohlen, vorwiegend durch Rituximab [17]. Die Empfehlungen sind allerdings überwiegend konsensbasiert und die Behandlung erfolgt Off-Label-basiert. Laut EPAR wird der Vergleich zu Placebo als akzeptabel gewertet [14].

4.2 Design und Methodik der Studien

Bei der Studie CADENZA handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sutimlimab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie bei CAD, die überwiegend keine Bluttransfusion in der jüngeren Krankengeschichte hatten. Die Randomisierung erfolgte unstratifiziert im Verhältnis 1:1. Primärer Endpunkt war „Therapieansprechen“, ein kombinierter Endpunkt bestehend aus den Teilkomponenten „Hb-Wert“, „Keine Bluttransfusion“ und „Keine CAD-Behandlung“. Bei der Studie CARDINAL handelt es sich um eine einarmige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit in einer Studienpopulation mit

primärer CAD, die innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn mindestens eine Bluttransfusion erhalten hat.

Die Studie CADENZA gliedert sich in einen Teil A (26-wöchige RCP) und einen Teil B, der im Anschluss für weitere 12 Monate unkontrollierte Daten liefert, die aufgrund des einarmigen Designs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Die Studie CARDINAL liefert zu Teil A Daten über 26 Wochen und zu Teil B über weitere 2,5 Jahre. Beide Studien sind abgeschlossen. Die vorgelegten Ergebnisse entstammen den geplanten Interimsanalysen vom 11.08.2021 zur RCP der Studie CADENZA sowie vom 19.11.2019 für Teil A der Studie CARDINAL und vom 24.02.2022 für Teil B der Studie CARDINAL. Da das Studienende erst 2 Jahre nach Abschluss der letzten Person in Teil A erreicht war, erhielten Patientinnen und Patienten auch über 2,5 Jahre hinaus die Studienmedikation und wurden beobachtet.

Insgesamt brachen 3 Personen der Studie CADENZA die Behandlung mit Sutimlimab vor Beendigung der 26-wöchigen RCP vorzeitig ab. Der Grund für den Abbruch war in allen Fällen das Auftreten von UE. Im Placebo-Arm gab es keine Behandlungsabbrüche. In der Studie CARDINAL brachen in Teil A 2 Personen die Studie ab, eine Person wegen eines UE und eine wegen Versterbens. In Teil B brachen 3 Personen die Studie ab, 2 Personen wegen UE und eine Person wegen Versterbens.

Die Dauer der Behandlung war im Median in der Studie CADENZA bei beiden Behandlungsarmen 26 Wochen. In der Studie CARDINAL lag die Behandlungszeit bei 26 Wochen in Teil A und bei 118 Wochen (> 2 Jahre) in Teil B.

Die Baseline-Charakteristika waren in der Studie CADENZA weitestgehend ausbalanciert zwischen den Behandlungsarmen. Anzumerken ist der höhere Anteil der weiblichen Studienteilnehmenden in beiden Studien; in der Studie CADENZA lag der Anteil in beiden Studienarmen bei etwa 80 %, in der Studie CARDINAL bei etwa 60 %. In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zum Anteil von Männern und Frauen bei primärer CAD. Diese reichen von keinem Unterschied, bis zu einem doppelt so hohen Anteil an Frauen gegenüber Männern [3,4,25]. Insgesamt scheint der Anteil an Frauen in den vorliegenden Studien jedoch über dem zu liegen, was das Anwendungsgebiet der hämolytischen Anämie bei primären CAD umfasst, und Männer sind somit unterrepräsentiert. Die Krankheitsdauer seit Diagnosestellung ist nicht berichtet.

In der Studie CADENZA finden sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei den Voroder Begleiterkrankungen in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ jeweils mit mindestens 15 % höherem Anteil im Sutimlimab-Arm. Anhand der Krankheitssymptomatik lässt sich ablesen, dass die Studienteilnehmenden in beiden Gruppen weitestgehend ausbalanciert waren. Ein relevanter Unterschied findet sich bei den CAD-Anzeichen „Akrozyanose“ (21 % mehr im Sutimlimab-Arm) und „Hämoglobinurie“ (26 % mehr im Sutimlimab-Arm).

Das Verzerrungspotential der Studie CADENZA wird, bedingt durch die mögliche Entblindung des Studienpersonals durch die Kenntnis des Hb-Werts und die ungenügend definierten Behandlungskriterien, als unklar bewertet. Das Verzerrungspotential der Studie CARDINAL wird aufgrund des einarmigen Studiendesigns auf Studien- und Endpunktebene als hoch bewertet.

Anzumerken ist, dass es sich um eine chronische Langzeittherapie handelt und vergleichende Daten nur für die 26-wöchige Studie CADENZA vorliegen. Dies scheint insbesondere deswegen relevant zu sein, da saisonale Schwankungen durch Temperaturunterschiede in Sommer- und Winterhalbjahr Auswirkungen auf die Krankheitslast haben können und bei einer Studienlaufzeit von 26 Wochen nicht alle Jahreszeiten abgebildet sind. Darüber hinaus liegen vergleichende Daten nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet umfassten Studienpopulation ohne Bluttransfusion

in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn vor. Der pU erläutert nicht, inwieweit sich die Daten der RCP auf die Population der einarmigen Studie CARDINAL, mit Bluttransfusion in der jüngeren Krankheitsgeschichte, übertragen lassen. Die Studiengröße ist insgesamt klein (CADENZA: n = 42; CARDINAL: n = 24), wodurch die Aussagekraft der Daten eingeschränkt ist.

4.3 Mortalität

Während der RCP traten in der Studie CADENZA keine Todesfälle auf. Zu beachten ist, dass aufgrund der Studiengröße und der Beobachtungsdauer der RCP die Studie CADENZA nicht geeignet ist, Effekte in der Mortalität zu erfassen. In der Studie CARDINAL traten 1 Todesfall in Teil A und 2 weitere in Teil B auf. Laut EPAR stehen diese Ereignisse nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Ein Effekt von Sutimlimab auf die Mortalität lässt sich auf Basis der vorgelegten Daten nicht bewerten.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten zu Therapieansprechen, Fatigue, thromboembolischen Ereignissen und dem allgemeinen Gesundheitszustand vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3.2 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung Ergebnisse zu Fatigue, dem allgemeinen Gesundheitszustand und thromboembolischen Ereignissen berücksichtigt. Abweichend von der Einschätzung des pU wird der primäre Endpunkt „Therapieansprechen“ aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Die Nutzenbewertung stützt sich im Wesentlichen auf die prädefinierten Analysen.

Fatigue

Veränderungen des Fatigue-Schweregrads wurden mittels FACIT-Fatigue und PGI-S (bezogen auf Fatigue) erhoben. Vor dem Hintergrund der Doppelerfassung wurden für die Nutzenbewertung die Auswertungen der FACIT-Fatigue berücksichtigt, da diese als sekundärer Endpunkt einen höheren Stellenwert in der Studie hatte und für diese präspezifizierte statistische Analysen geplant waren. Die Auswertungen des explorativen Endpunkts „PGI-S“ waren lediglich deskriptiv; sie ermöglichen keine für die Nutzenbewertung relevante Aussage.

Die MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline zum TAT (Woche 23, 25 und 26) zeigte in der RCP der Studie CADENZA einen statistisch signifikanten Vorteil für Sutimlimab mit einer Mittelwertdifferenz von 10,13 (95%-KI: [4,97; 15,29]; $p < 0,001$). Angaben zum Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Unterschieds liegen nicht für die adäquate Analyse aller verfügbaren Werte (De-facto-Schätzwert) vor. Unkontrollierte Daten der Studie CARDINAL zeigen ebenfalls eine Verminderung der Fatigue-Symptomatik. Diese Werte bleiben über einen Zeitraum von ca. 2 Jahren stabil und fallen dann zu Woche 123 ab.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Die in der Studie eingesetzten Instrumente EQ-5D-5L-VAS und PGI-C erfassen beide den allgemeinen Gesundheitszustand. Die Validität des PGI-C wird aufgrund des hohen Risikos für „Recall Bias“ (siehe Abschnitt 3.3.2) als eingeschränkt beurteilt. Darüber hinaus liegen für den PGI-C keine Effektschätzer vor, sodass aus den vorgelegten deskriptiven Ergebnissen keine für die Nutzenbewertung relevanten Aussagen abgeleitet werden können. Die ANCOVA der EQ-5D-5L-VAS zeigen eine Erhöhung der Werte der EQ-5D-5L-VAS bei den Personen des Sutimlimab-Arms

zu Woche 26, allerdings ist der Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht signifikant (Mittelwertdifferenz: 10,75 (95%-KI: [-0,09; 21,60]; $p = 0,052$)). Auch in der Studie CARDINAL war eine Erhöhung der Werte der EQ-5D-5L-VAS erkennbar. Dieser Effekt bleibt über einen Zeitraum von ca. 2 Jahren erhalten und fällt dann zu Woche 123 ab.

Thromboembolische Ereignisse

Unter der Therapie mit Sutimlimab ist in der RCP der Studie CADENZA ein thromboembolisches (4,5 %) Ereignis aufgetreten; in der Kontrollgruppe trat kein Ereignis auf. In der unkontrollierten Studie CARDINAL traten erst in Teil B der Studie 2 Ereignisse auf. Die Ereignisse entstammen den Preferred Terms „Durch Medizinprodukt bedingte Thrombose“ und „Thrombose einer peripheren Arterie“. Zu beachten ist, dass die Studiengröße beider Studien nicht ausreichend ist, mögliche Effekte dieses Endpunkts ausreichend zu erfassen.

Zusammenfassend zeigt sich bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil von Sutimlimab gegenüber Placebo im FACIT-Fatigue-Score am Ende der 26-wöchigen RCP der Studie CADENZA für die Studienpopulation überwiegend ohne Bluttransfusion in der jüngeren Krankengeschichte.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU Daten zu dem generischen Lebensqualitätsinstrument SF-12 vor. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse berücksichtigt. Es wird angemerkt, dass im Rahmen der Studien kein indikationsspezifischer Fragebogen für die Lebensqualität eingesetzt wurde. Inwieweit die generischen Instrumente sensitiv genug sind, um Änderungen in ausreichendem Maße zu erfassen, ist unklar.

Der Behandlungsunterschied der mittleren Veränderung der Komponenten-Scores wurde präspezifiziert mittels ANCOVA ausgewertet und zeigt für PCS und MCS eine Erhöhung im Sutimlimab-Arm zu Woche 26, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie CADENZA. Unkontrollierte Daten der Studie CARDINAL zeigen ebenfalls ansteigende Werte in der Lebensqualität bis Woche 26; dieser Effekt bleibt für den PCS über einen Zeitraum von ca. 1,5 Jahren (87 Wochen) erhalten. Für den MCS zeigt sich dann ein stetiger Rückgang nach Woche 26 bis Woche 87. Es ist unklar, weshalb der SF-12 im Gegensatz zu den anderen PRO-Instrumenten schon nach Woche 87 Rücklaufquoten $< 70\%$ aufweist.

Für den Endpunkt „SF-12“ in der Kategorie „Lebensqualität“ lässt sich bei hohem Verzerrungspotential kein relevanter Einfluss von Sutimlimab ableiten.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit von Sutimlimab beziehen sich auf behandlungsassoziierte UE (TEAE), die in der Studie CADENZA definiert waren als Ereignisse, die nach Verabreichung der ersten Studienmedikation bis Behandlungsende von Teil A auftraten. Erfasst werden UE kontinuierlich, jedoch erfolgten die Abfragen mit Verabreichung der Studienmedikation zu den Studienvisiten. Des Weiteren ist bei der Interpretation der Daten zu beachten, dass aufgrund des Studiendesigns der Abbruch der Studienmedikation und damit der Eintritt in die zeitlich begrenzte Nachbeobachtungsphase von 9 Wochen zu einer verkürzten Erhebung geführt haben kann. Die mediane Behandlungsdauer der Studie CADENZA beträgt in beiden Studienarmen 26 Wochen. Bis auf 3 Personen im Sutimlimab-Arm beendeten alle Studienteilnehmenden Teil A der Studie. 3 Personen brachen die Studie aufgrund von UE nach Woche 5 und vor Woche 15 frühzeitig ab. Die Behandlungszeit der Studie CARDINAL Teil A beträgt 26 Wochen, die von Teil B 118 Wochen (> 2 Jahre).

Für die RCP der Studie CADENZA legt der pU keine Effektschätzer für die Bewertung der Sicherheit vor. Lediglich für die Gesamtraten und die UE von besonderem Interesse legt der pU p-Werte vor.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome oder das Fortschreiten der Grunderkrankung umfassen, wie z. B. „Anämie“, „Fatigue“, „Raynaud-Syndrom“, „Zyanose“ u. a. Es zeigten sich in der Studie CADENZA für UE jeglichen Schweregrads in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Verletzung“, „Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sowie „Gefäßerkrankungen“ im Sutimlimab-Arm jeweils Unterschiede > 15 % im Vergleich zu Placebo zuungunsten von Sutimlimab. In der Systemorganklasse „Gefäßerkrankungen“ finden sich Unterschiede von > 40 %, wobei im Placebo-Arm kein Ereignis verzeichnet wurde. Schwere UE > 10 % wurden in der Studie CADENZA lediglich in der Systemorganklasse „Gefäßerkrankungen“ mit 3 Ereignissen (14 %) im Sutimlimab-Arm und in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ im Placebo-Arm mit 3 Ereignissen (15 %) gemeldet. 2 Ereignisse waren dabei dem Preferred Term „Anämie“ und demnach einem Symptom der Grunderkrankung zugeordnet. Bei den UE von besonderem Interesse zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Aus dem Sicherheitsbericht des EPAR gehen folgende Hinweise hervor: Die European Medicines Agency (EMA) stuft das Sicherheitsprofil von Sutimlimab auf Basis der pivotalen Studien insgesamt als gut verträglich ein [14]. Die wichtigsten identifizierten Risiken sind Infektionen (einschließlich Exazerbationen von Infektionen mit eingekapselten Bakterien, von denen bekannt ist, dass sie mit der Hemmung des Komplementsystems zusammenhängen) und Gefäßerkrankungen, bei denen in den Placebo-kontrollierten Daten ein deutliches Ungleichgewicht nachgewiesen wurde.

Neben einer möglicherweise verkürzten Erhebung unerwünschter Ereignisse bei frühzeitigem Abbruch der Studienmedikation, macht die Erfassung der Symptome der Grunderkrankung eine abschließende Interpretation der Ergebnisse nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Sutimlimab (Enjaymo®) ist zugelassen zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (CAD). Die Nutzenbewertung von Sutimlimab basiert auf den zulassungsbegründenden Studien CADENZA (BIVV009-04) und CARDINAL (BIVV009-03). Bei der Studie CADENZA handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sutimlimab im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie bei CAD. Nach Abschluss von Teil A zu Woche 26 war ein Übergang in die Open-Label-Erweiterungsstudie Teil B möglich. Bei der Studie CARDINAL handelt es sich um eine einarmige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit in einer Studienpopulation, die innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn eine Bluttransfusion erhalten hat. Nach Abschluss von Teil A zu Woche 26 war ein Übergang in die Erweiterungsstudie Teil B möglich, diese dauerte mindestens 2 Jahre.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien CADENZA und CARDINAL werden in den folgenden Tabellen unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Sutimlimab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in den nachfolgenden zusammenfassenden Tabellen hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 31: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CADENZA

Studie CADENZA Darstellung der Ergebnisse ¹⁾	Sutimlimab N = 22				Placebo N = 20				Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Mortalität										
	N	Ereignisse, n (%)			N	Ereignisse, n (%)			Effektschätzer	
Todesfälle	22	0			22	0			-	n. b.
Morbidität										
	Baseline		Veränderung zu Baseline		Baseline		Veränderung zu Baseline		Effektschätzer	
	N	MW (SD)	N	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	LS Mean (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert	
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L-VAS ²⁾³⁾	22	61,18 (19,48)	18	13,29 (3,77)	20	65,95 (18,79)	18	2,54 (3,77)	10,75 [-0,09; 21,60]; 0,052	↔
Fatigue mittels FACIT-Fatigue ⁴⁾⁵⁾⁶⁾	22	31,67 (12,80)	19	10,89 (1,82)	20	32,99 (10,95)	20	0,76 (1,81)	10,13 [4,97; 15,29]; < 0,001 ⁷⁾	↑
	N	Ereignisse, n (%)			N	Ereignisse, n (%)			Effektschätzer	
Thromboembolische Ereignisse	22	1 (4,5)			20	0			-	n. b.
Lebensqualität										
	Baseline		Veränderung zu Baseline		Baseline		Veränderung zu Baseline		Effektschätzer	
	N	MW SD	N	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	LS Mean (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert	
SF-12 ³⁾ – Physical Component Summary ⁸⁾	21	43,4 (6,0)	18	5,5 (1,4)	20	39,0 (7,7)	18	1,6 (1,4)	3,97 [-0,25; 8,20]; 0,064	↔
SF-12 ³⁾ – Mental Component Summary ⁸⁾	21	43,9 (10,4)	18	5,65 (2,3)	20	49,8 (10)	18	-0,48 (2,3)	6,13 [-0,40; 12,67]; 0,065	↔

Studie CADENZA Darstellung der Ergebnisse ¹⁾	Sutimlimab N = 22		Placebo N = 20		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
Sicherheit⁹⁾						
	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert¹⁰⁾</i>	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	22	5 (22,7)	20	3 (15,0)	k. A.; 0,632	n. b. ¹¹⁾
SUE	22	3 (13,6)	20	1 (5,0)	k. A.; 0,499	n. b. ¹¹⁾
UE, das zum Abbruch der Studien- medikation führte	22	3 (13,6)	20	0	k. A.; 0,175	n. b. ¹¹⁾

¹⁾ Ergebnisse beziehen sich auf den randomisiert kontrollierten Teil A der Studie.

²⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen besseren Gesundheitszustand.

³⁾ ANCOVA mit Veränderung von Woche 26 gegenüber Baseline als abhängige Variable, Behandlungsarm als unabhängige Variable und Baseline-Wert als Kovariate.

⁴⁾ MMRM: Veränderung gegenüber Baseline war die abhängige Variable, Baseline und Visite die unabhängigen Variablen.

⁵⁾ Veränderung von Baseline zum TAT, definiert als Mittelwert der Besuche in Woche 23, 25 und 26. Fehlt ein Wert bei einem dieser Termine, wird er als Durchschnitt der verfügbaren Werte berechnet, es sei denn, es liegt kein Wert aus allen 3 Terminen vor.

⁶⁾ Skala 0–52. Eine höhere Punktzahl bedeutet geringere Beschwerden.

⁷⁾ Hedges' s liegt nur für den hypothetischen Schätzwert vor. Dieser wird als nicht adäquat angesehen.

⁸⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine höhere Lebensqualität.

⁹⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignissen) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

¹⁰⁾ Effektschätzer legt der pU nicht vor. Der p-Wert wurde mit zweiseitigem Boschloo's Test berechnet.

¹¹⁾ Ereignisse der Grunderkrankung wurden nicht herausgerechnet.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bewertbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short-Form 12 Health Survey; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAT: Treatment Assessment Timepoint; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CARDINAL

Studie CARDINAL Darstellung der Ergebnisse	Sutimlimab N = 24	
Mortalität		
	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
Todesfälle	24	3 (12,5)
Morbidität		
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L-VAS ¹⁾	<i>N</i>	<i>MW (SD)</i>
Baseline	23	61,96 (14,67)
Veränderung von Baseline zu Woche 26	16	16,75 (16,90)
Veränderung von Baseline zu Woche 123 ²⁾	19	8,84 (18,8)
Fatigue mittels FACIT-Fatigue ³⁾	<i>N</i>	
Baseline, MW (SD)	22	32,50 (10,63)
Veränderung von Baseline zum TAT ⁴⁾ , LS Mean (SE)	21	9,41 (1,85)
Veränderung von Baseline zu Woche 123 ²⁾ , MW (SD)	19	6,79 (11,28)
Thromboembolische Ereignisse	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
	24	2 (8,3)
Lebensqualität		
SF-12 – Physical Component Summary ⁵⁾	<i>N</i>	<i>MW (SD)</i>
Baseline	22	38,7 (8,7)
Veränderung von Baseline zu Woche 26	16	5,4 (7,6)
Veränderung von Baseline zu Woche 87 ²⁾	18	6,4 (9)
SF-12 – Mental Component Summary ⁵⁾	<i>N</i>	<i>MW (SD)</i>
Baseline	22	49,8 (8,2)
Veränderung von Baseline zu Woche 26	16	4,4 (10)
Veränderung von Baseline zu Woche 87 ²⁾	18	1,6 (10,4)
Sicherheit⁶⁾		
Teil A (bis Woche 26)	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>
UE CTCAE-Grad \geq 3	24	7 (29,2)
SUE	24	7 (29,2)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	24	1 (4,2)
Teil B	<i>N</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)⁷⁾</i>
UE CTCAE-Grad \geq 3	22	15 (68,2)
SUE	22	12 (54,5)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	22	3 (13,6)

¹⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl bedeutet einen besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Population in Teil B: N = 23 (ab Woche 27, weil eine Person in Teil A verstorben ist).

³⁾ Skala 0–52. Eine höhere Punktzahl bedeutet geringere Beschwerden.

⁴⁾ MMRM: Veränderung gegenüber Baseline war die abhängige Variable, Baseline und Visite die unabhängigen Variablen. Veränderung von Baseline zum TAT, definiert als Mittelwert der Besuche in Woche 23, 25 und 26.

Fehlt ein Wert bei einem dieser Termine, wird er als Durchschnitt der verfügbaren Werte berechnet, es sei denn, es liegt kein Wert aus allen 3 Terminen vor.

- ⁵⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl bedeutet eine höhere Lebensqualität
- ⁶⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignissen) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.
- ⁷⁾ Prozentangabe bezieht sich nicht auf das FAS, sondern auf die in Teil B übergegangene Teilpopulation (n = 22).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FAS: Full Analysis Set; LS: Least Squares; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short-Form 12 Health Survey; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAT: Treatment Assessment Timepoint; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Berentsen S.** How I treat cold agglutinin disease. *Blood* 2021;137(10):1295-1303.
2. **Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al.** Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020;136(4):480-488.
3. **Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al.** Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103(8):2925-2928.
4. **Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al.** Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006;91(4):460-466.
5. **Bioverativ.** 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 Part A); clinical study report [unveröffentlicht]. 19.11.2019.
6. **Bioverativ.** 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 Part B); clinical study report [unveröffentlicht]. 24.02.2022.
7. **Bioverativ USA.** 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 Part A); amended clinical trial protocol 06 [unveröffentlicht]. 19.12.2019.
8. **Bioverativ USA.** 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 Part A); statistical analysis plan, version 5 [unveröffentlicht]. 17.07.2018.
9. **Bioverativ USA.** 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 Part B); amended clinical trial protocol 06 [unveröffentlicht]. 19.12.2019.
10. **Bioverativ USA.** 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 Part B); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 29.05.2019.
11. **Bioverativ USA.** 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 Part A); protocol, version 7 [unveröffentlicht]. 07.07.2020.
12. **Bundesärztekammer (BÄK).** Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung [online]. Berlin (GER): BÄK; 2020. [Zugriff: 09.03.2023]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
13. **Bylisma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Ozturk B, Fryzek JP, Arias JM, et al.** Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv* 2019;3(20):2980-2985.

14. **European Medicines Agency (EMA).** Enjaymo (International non-proprietary name sutimlimab): European public assessment report EMEA/H/C/005776/0000 [online]. 15.09.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 13.02.2023].
URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enjaymo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. **European Medicines Agency (EMA).** Enjaymo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Product information) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2022. [Zugriff: 09.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf.
16. **Guyatt GH, Norman GR, Juniper EF, Griffith LE.** A critical look at transition ratings. *J Clin Epidemiol* 2002;55(9):900-908.
17. **Jager 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;41:100648.
18. **Kamper SJ, Ostelo RW, Knol DL, Maher CG, de Vet HC, Hancock MJ.** Global Perceived Effect scales provided reliable assessments of health transition in people with musculo-skeletal disorders, but ratings are strongly influenced by current status. *J Clin Epidemiol* 2010;63(7):760-766 e761.
19. **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):839-848.
20. **Nixon A, Doll H, Kerr C, Burge R, Naegeli AN.** Interpreting change from patient reported outcome (PRO) endpoints: patient global ratings of concept versus patient global ratings of change, a case study among osteoporosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:25.
21. **Norman GR, Stratford P, Regehr G.** Methodological problems in the retrospective computation of responsiveness to change: the lesson of Cronbach. *J Clin Epidemiol* 1997;50(8):869-879.
22. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Sutimlimab (Enjaymo), hämolytische Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 19.12.2022.
23. **Sanofi.** 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 Part A); clinical study report [unveröffentlicht]. 11.08.2021.
24. **Sanofi.** 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 Part A); statistical analysis plan, version 2 [unveröffentlicht]. 02.10.2020.
25. **Ulvestad E, Berentsen S, Bo K, Shammass FV.** Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol* 1999;63(4):259-266.
26. **Ware J, Kosinski M, Keller SD.** A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-233.

Anhang

PGI-C

In den Tabellen 33 und 34 sind die Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustands basierend auf dem PGI-C deskriptiv dargestellt. Es wurden keine Gruppenvergleiche vorgenommen.

Tabelle 33: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C, Studie CADENZA; FAS

Studie CADENZA PGI-C	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
Veränderung von Baseline zu Woche 26, n (%)	19 (86,37)	19 (95)
Sehr stark verbessert	2 (9,09)	0
Stark verbessert	8 (36,36)	2 (10)
Geringfügig verbessert	4 (18,18)	4 (20)
Keine Veränderung	3 (13,64)	8 (40)
Geringfügig verschlechtert	2 (9,09)	2 (10)
Stark verschlechtert	0	3 (15)
Sehr stark verschlechtert	0	0
Effektschätzer / RR		k. A.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko.

Tabelle 34: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels PGI-C, Studie CARDINAL; FAS

Studie CARDINAL PGI-C	Sutimlimab N = 24
Veränderung von Baseline zu Woche 26, n (%) ¹⁾	16 (66,67)
Sehr stark verbessert	4 (16,67)
Stark verbessert	8 (33,33)
Geringfügig verbessert	3 (12,5)
Keine Veränderung	1 (4,17)
Geringfügig verschlechtert	0
Stark verschlechtert	0
Sehr stark verschlechtert	0
Veränderung von Baseline zu Woche 51, n (%) ²⁾	21 (91,3)
Sehr stark verbessert	6 (26,09)
Stark verbessert	13 (56,52)
Geringfügig verbessert	2 (8,7)
Keine Veränderung	0
Geringfügig verschlechtert	0
Stark verschlechtert	0
Sehr stark verschlechtert	0
Veränderung von Baseline zu Woche 75, n (%) ²⁾	20 (86,96)
Sehr stark verbessert	5 (21,74)
Stark verbessert	11 (47,83)
Geringfügig verbessert	1 (4,35)
Keine Veränderung	2 (8,7)
Geringfügig verschlechtert	1 (4,35)
Stark verschlechtert	0
Sehr stark verschlechtert	0

Studie CARDINAL PGI-C	Sutimlimab N = 24
Veränderung von Baseline zu Woche 99, n (%) ²⁾	18 (78,26)
Sehr stark verbessert	4 (17,39)
Stark verbessert	10 (43,48)
Geringfügig verbessert	3 (13,04)
Keine Veränderung	1 (4,35)
Geringfügig verschlechtert	0
Stark verschlechtert	0
Sehr stark verschlechtert	0
Veränderung von Baseline zu Woche 123, n (%) ²⁾	20 (86,96)
Sehr stark verbessert	8 (34,78)
Stark verbessert	6 (26,09)
Geringfügig verbessert	6 (26,09)
Keine Veränderung	0
Geringfügig verschlechtert	0
Stark verschlechtert	0
Sehr stark verschlechtert	0

¹⁾ Die Rücklaufquote ist gering, der Anteil an fehlenden Werten liegt über 30 %.

²⁾ Population bei Teil B N = 23 (ab Woche 27, weil eine Person in Teil A verstorben ist).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; PGI-C: Patient Global Impression of Change.

PGI-S

In Tabelle 35 sind die mittels PGI-S ermittelten Schweregrade sowie Veränderungen der Fatigue-Symptomschwere der Teilnehmenden der Studie CADENZA abgebildet. Es wurde kein Effektschätzer berechnet.

Die Daten der Studie CARDINAL zum PGI-S konnten nicht ausgewertet werden, da zu Baseline nur Daten von 6 Personen (25 %) vorlagen.

Tabelle 35: Fatigue-Schweregrad mittels PGI-S, Studie CADENZA; FAS

Studie CADENZA PGI-S	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
Baseline, n (%)	17 (77,27)	15 (75)
nicht vorhanden	3 (13,64)	2 (10)
minimal	6 (27,27)	4 (20)
moderat	6 (27,27)	7 (35)
stark	2 (9,09)	2 (10)
sehr stark	0	0
Woche 26, n (%)	18 (81,82)	19 (95)
nicht vorhanden	6 (27,27)	2 (10)
minimal	7 (31,82)	5 (25)
moderat	4 (18,18)	6 (30)
stark	1 (4,55)	6 (30)
sehr stark	0	0
Veränderung in Woche 26 im Vergleich zu Baseline, n (%) ¹⁾	15 (68,18)	15 (75)
Verbesserung um zwei Stufen	1 (4,55)	1 (5)
Verbesserung um eine Stufe oder mehr	6 (27,27)	4 (20)
Keine Veränderung	7 (31,82)	3 (15)
Verschlechterung um eine Stufe	1 (4,55)	6 (30)
Verschlechterung um zwei Stufen oder mehr	0	1 (5)
Effektschätzer / RR		k. A.

¹⁾ Die Rücklaufquote der Sutimlimab-Gruppe ist gering, der Anteil an fehlenden Werten liegt über 30 %.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko.