

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

Wirkstoff: Sutimlimab

Dossierbewertung vom 3. April 2023

Datum des Amendments: 25. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen	5
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Informationen zu Erhebungen der PRO-Instrumente und der Sicherheit	6
4.2 Nachgereichte Informationen zur FACIT-Fatigue	7
5 Zusammenfassung.....	7
Referenzen	8

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten PRO-Endpunkte und der Sicherheit	6
Tabelle 2: Fatigue mittels FACIT-Fatigue, Studie CADENZA (RCP); FAS	7

Abkürzungsverzeichnis

CAD	Kälteagglutinin-Krankheit (Cold Agglutinin Disease)
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PRO	Patient-Reported Outcome
SF-12	Short-Form 12 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (CAD) [3].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 19. Dezember 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotalen Studien CADENZA (BIVV009-04) und CARDINAL (BIVV009-03) für die Nutzenbewertung herangezogen. Studie CADENZA ist 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. Studie CARDINAL ist eine einarmige Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit in einer Studienpopulation mit hämolytischer Anämie bei CAD, 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 Nutzenbewertung wurde am 3. April 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden, fand am 2. Mai 2023 statt.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Nachbewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten ergänzenden Auswertungen zur FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale), insbesondere den Hedges' g zum De-facto-Schätzer. Des Weiteren wurde um eine Bewertung der nachgereichten Informationen zu den Erhebungen der PRO-Instrumente und Sicherheit gebeten. Mit der Stellungnahme wurden keine ergänzenden Sicherheitsdaten eingereicht.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 20.04.2023 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen für die FACIT-Fatigue sowie Informationen zu Erhebungen der PRO-Instrumente und der Sicherheit dargestellt.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Sutimlimab wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 20.04.2023 [6]
- Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sutimlimab [4]
- Herstellerdossier [5]
- Studienbericht [1,2,7]

4 Ergebnisse

Der pU reicht mit der schriftlichen Stellungnahme weiterführende Informationen zu Erhebung und Auswertung der PRO-Instrumente und der Sicherheit ein sowie für die FACIT-Fatigue Berechnungen zum Hedges' g für den De-facto-Schätzwert.

4.1 Informationen zu Erhebungen der PRO-Instrumente und der Sicherheit

Der pU führt aus, dass Personen, die die Studie abbrachen, nicht in den Auswertungen zu FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L-VAS (Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level) und SF-12 (Short-Form 12 Health Survey) berücksichtigt wurden. Daraus ergibt sich ein hoher Anteil fehlender Werte für alle Instrumente insbesondere im Sutimlimab-Arm (FACIT-Fatigue: 14 % für Sutimlimab bzw. 0 % für Placebo; EQ-5D-5L-VAS / SF-12: Zu Woche 26 18 % für Sutimlimab bzw. 10 % für Placebo) und ein relevanter Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotential wird unverändert als hoch eingeschätzt.

Bzüglich der Erhebung der Sicherheit führt der pU aus, dass in der Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) zum Ende der randomisierten Phase der Studie CADENZA alle Ereignisse berücksichtigt wurden, die bis zu 9 Wochen nach Behandlungsende von Teil A beobachtet wurden, unabhängig davon, ob eine Person in Teil B der Studie weiter beobachtet wurde. Das Verzerrungspotential bleibt hiervon unberührt, da weiterhin die Möglichkeit der informativen Zensierung durch eine verkürzte Erhebung bei Abbruch der Behandlung besteht, was jedoch insgesamt als wenig verzerrend angesehen wurde. Die Interpretierbarkeit der Daten bleibt eingeschränkt, da der pU keine korrigierten Auswertungen unter Herausrechnung der Ereignisse der Grunderkrankung vorgelegt hat. Insbesondere zeigen sich z. B. bei den schweren UE in der Placebo-Gruppe, dass Ereignisse der Grunderkrankung („Anämie“) aufgetreten und erfasst sind.

Tabelle 1: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten PRO-Endpunkte und der Sicherheit

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

¹⁾ Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (zu Woche 26: 18 bzw. 10 % in den Gruppen). Personen mit Abbruch der Behandlung wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Anteil fehlender Werte zum TAT im Sutimlimab-Arm (14 bzw. 0 % in den Gruppen). Personen mit Abbruch der Behandlung wurden nicht berücksichtigt.

³⁾ 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.

Abkürzungen: 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; ITT: Intention-to-Treat; SF-12: Short-Form 12 Health Survey; PRO: Patient-Reported Outcome; TAT: Treatment Assessment Timepoint.

4.2 Nachgereichte Informationen zur FACIT-Fatigue

Für die FACIT-Fatigue reicht der pU im Stellungnahmeverfahren Ergebnisse zum Hedges' g nach. Auf Basis des Hedges' g (1,18 (95%-KI: [0,52; 1,84])) erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel.

Tabelle 2: Fatigue mittels FACIT-Fatigue, Studie CADENZA (RCP); FAS

Studie CADENZA (RCP) FACIT-Fatigue ¹⁾	Sutimlimab N = 22	Placebo N = 20
Baseline n (%) MW (SD)	22 (100) 31,67 (12,80)	20 (100) 32,99 (10,95)
Veränderung von Baseline zum TAT ²⁾ 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 [95%-KI] ⁴⁾	1,18 [0,52; 1,84]	

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⁾ Die Berechnung der Hedges' g sowie der zugehörigen 95%-KI erfolgte auf Basis des LS-Mean-Schätzers des Behandlungsunterschieds nach der Cochrane-Formel (Cochrane Collaboration et al. 2010).

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FAS: Full Analysis Set; 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.

5 Zusammenfassung

Es zeigte sich in der Fatigue gemessen mit der FACIT-Fatigue für den Sutimlimab-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum Placebo-Arm. Gemäß des im Stellungnahmeverfahren eingereichten Hedges' g erscheint das Vorliegen eines klinisch relevanten Effekts plausibel.

Aus den weiterführenden Informationen zur Erhebung und Auswertung der PRO-Instrumente und der Sicherheit ergibt sich im Vergleich zur Nutzenbewertung keine grundlegende andere Einschätzung des Verzerrungspotentials. Des Verzerrungspotential der PRO-Endpunkte wird als hoch eingeschätzt, das für UE als niedrig. Der pU reicht mit der Stellungnahme keine Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse nach. Die Interpretierbarkeit der Daten bleibt eingeschränkt.

Referenzen

1. **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.
2. **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.
3. **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.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Sutimlimab [online]. Berlin (GER): G-BA; 03.04.2023. [Zugriff: 09.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6312/2023-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sutimlimab_D-897.pdf.
5. **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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 19.12.2022. [Zugriff: 09.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6311/2022_12_19_Modul4A_Sutimlimab.pdf.
6. **Sanofi-Aventis Deutschland.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sutimlimab [unveröffentlicht]. 20.04.2023.
7. **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.