



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Crizanlizumab (Prävention vasookklusiver Krisen
bei Sichelzellerkrankheit)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2021 (BAnz AT04.06.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Crizanlizumab wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

Crizanlizumab

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Oktober 2020):

Adakveo wird angewendet zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/ Hydroxycarbamid (HU/HC) gegeben werden oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

- siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Crizanlizumab 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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i. V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung; Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Crizanlizumab (mit oder ohne Hydroxyurea):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit; Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteil hinsichtlich einer Reduktion bzw. einer Verzögerung des Auftretens von VOC.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SUSTAIN: Crizanlizumab mit oder ohne Hydroxyurea (HU) vs. Placebo mit oder ohne HU

Mortalität (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	66	2 (3)	62	2 (3,2)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. März 2021), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität (ITT-Population)

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Geschätzte JR VOCs [95%-KI]	N	Geschätzte JR VOCs [95%-KI]	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
VOCs – Jährliche Rate (JR; Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung fehlender Werte) ^{b, d, e}					
gemäß CRC PS-1	67	2,43 [1,9; 3,11]	65	3,75 [2,99; 4,71]	0,65 [0,47; 0,9] 0,008

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
VOCs – JR (Sensitivitätsanalysen mit Imputationsmodellen)					
gemäß CRC PhS-M6a ^{e, g}	67	k. A.	65	k. A.	0,74 [0,54; 1,03] k. A.
gemäß Prüfarzt PhS-M6b ^{e, h}	66	-	65	-	0,74 [0,52; 1,06] k. A.

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [25.; 75. Perzentil] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [25.; 75. Perzentil] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Zeit bis zur ersten VOC ⁱ					
gemäß CRC	67	4,07 [1,31, n. b.] 43 (64,2)	65	1,38 [0,39, 4,9] 54 (83,1)	0,5 [0,33; 0,74] 0,001 AD = 2,69

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Population)

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	n (%) MW (SD)	N	n (%) MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
SF-36 (Veränderung Behandlungsbeginn zu Woche 26)					
Körperlicher Summenscore (PCS)	67	46 (68,7) 0,74 (7,88)	65	46 (70,8) 0,26 (7,46)	0,51 [-2,33; 3,35] 0,723
Psychischer Summenscore (MCS)	67	46 (68,7) 1,27 (12,41)	65	46 (70,8) 2,44 (11,87)	-0,83 [-5, 3,34] 0,694

Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	66	57 (86,4)	62	55 (88,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	66	17 (25,8)	62	17 (27,4)	0,94 [0,53; 1,67] 0,820
Schwere unerwünschte Ereignisse					
Die Daten sind nicht bewertbar.					
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	66	2 (3,0)	62	3 (4,8)	0,63 [0,11; 3,62] 0,595
SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SUE	66	8 (12,1)	62	10 (16,1)	0,75 [0,32; 1,78] 0,512
UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66	8 (12,1)	62	10 (16,1)	0,75 [0,32; 1,78] 0,526

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	66	26 (39,4)	62	15 (24,2)	1,63 [0,96; 2,77] 0,069
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	66	24 (36,4)	62	18 (29,0)	1,25 [0,76; 2,07] 0,389
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66	34 (51,5)	62	33 (53,2)	0,97 [0,70; 1,35] 0,844
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	66	10 (15,2)	62	2 (3,2)	4,70 [1,07; 20,59] 0,022
Untersuchungen	66	14 (21,2)	62	18 (29,0)	0,73 [0,40; 1,34] 0,315
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	66	4 (6,1)	62	9 (14,5)	0,42 [0,14; 1,29] 0,118
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	66	27 (40,9)	62	18 (29,0)	1,41 [0,87; 2,29] 0,162
Erkrankungen des Nervensystems	66	21 (31,8)	62	15 (24,2)	1,32 [0,75; 2,31] 0,339
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	66	13 (19,7)	62	16 (25,8)	0,76 [0,40; 1,45] 0,419
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	66	12 (18,2)	62	9 (14,5)	1,25 [0,57; 2,76] 0,587

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b In dieser Analyse wurden keine Imputationen vorgenommen. Fehlende Daten wurden durch Extrapolation der vorliegenden Daten nicht berücksichtigt. Vorzeitige Studienabbrüche betrafen jeweils 24 Personen in beiden Armen. 27 Personen im Crizanlizumab-Arm und 24 Personen im Placebo-Arm wiesen ≥ 1 der berichteten Protokollverletzungen auf.

^d Der Bezugszeitraum beginnt zum Datum der Randomisierung und endet zum Behandlungsende, wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage. Inwiefern eine Annualisierung der VOCs stattgefunden hat, ist auf Grund widersprüchlicher Ergebnisdarstellungen unklar. Für Personen, die nie behandelt wurden, war das Behandlungsende definiert als Datum der Studienbeendigung (d. h. letzter Kontakt)

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>^e Raten und Ratenverhältnisse einschließlich 95%-Konfidenzintervall sowie p-Wert geschätzt mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells (Log-Link-Funktion) mit dem Logarithmus der Studiendauer als Offset-Variable und der Anzahl der VOC im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU-Therapie (ja vs. nein) sowie der Behandlung als unabhängige Variablen.</p> <p>^g Eine Imputation der Zahl VOCs erfolgte bei vorzeitigem Behandlungsabbruch für Personen im Crizanlizumab-Arm über eine Jump-to-Reference-Methode basierend auf VOCs bzw. unkomplizierten VOCs von Personen aus dem Placebo-Arm. Für Personen im Placebo-Arm erfolgte die Ersetzung unter der Missing-at-Random-Annahme basierend auf Daten von Personen desselben Studienarmes vor Behandlungsabbruch.</p> <p>^h Das Vorgehen entspricht methodisch PhS-M6a (siehe Fußnote g), erfolgt aber basierend auf Daten zu VOCs gemäß Prüfarzt und unter Abschluss einer Person im Crizanlizumab-Arm.</p> <p>ⁱ Die Zeit bis zur ersten VOC war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten VOC (VOC-Definition gemäß primärem Endpunkt). Falls kein entsprechendes Ereignis vor etwaigem Studienabbruch oder Behandlungsende (definiert als Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage) auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt des Abbruchs der Behandlung bzw. zum Behandlungsende. Für Personen, die nie behandelt wurden, war das Behandlungsende definiert als Datum der Studienbeendigung (d. h. letzter Kontakt).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CRC = Crisis Review Committee; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HL = Hodges-Lehmann; HR = Hazard Ratio; HU = Hydroxyurea; JR = Jährliche Rate; k. A.= keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PhS = Post-hoc Sensitivitätsanalyse; PS = Präspezifizierte Sensitivitätsanalyse; VOCs = vasookklusive Krisen; vs. = versus</p>					
<p>Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)^a</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 390 – 1690 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adakveo (Wirkstoff: Crizanlizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizanlizumab soll durch in der Therapie von Patienten mit Sichelzellerkrankheit erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Crizanlizumab	93.565,68 €
ggf. zzgl. Hydroxycarbamid	11.010,96 € - 25.460,94 €
Gesamt:	93.565,68 € - 119.026,62 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Crizanlizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13,0	923 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Dezember 2025 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben