

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crizanlizumab (Adakveo) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten.....	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der 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 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Crizanlizumab ist der 1. Dezember 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 26. November 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Crizanlizumab zur Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankung ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-28) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Crizanlizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crizanlizumab (Adakveo) gemäß Fachinformation

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 Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Crizanlizumab (mit oder ohne Hydroxyurea) wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase II Studie SUSTAIN vorgelegt. In dieser dreiarmligen Studie wurde eine Behandlung mit Crizanlizumab in zwei verschiedenen Dosierungen (2,5 mg/kg und 5,0 mg/kg) gegenüber einer Behandlung mit Placebo verglichen. Eine Begleitbehandlung mit Hydroxyurea (HU) war in allen drei Studienarmen erlaubt. Der Anteil der Patienten mit HU-Begleitbehandlung war auf 65 % limitiert.

In der Studie wurde Crizanlizumab in Form des Prüfpräparats „SelG1“ untersucht, während die Marktware nach einer zwischenzeitlich erfolgten Anpassung des Herstellungsprozesses den Wirkstoff in der Version „SEG101“ enthält. „SelG1“ und „SEG101“ werden von der EMA in Bezug auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik als äquivalent eingestuft.

Eingeschlossen werden sollten Patienten zwischen 16 und 65 Jahren mit Sichelzellerkrankung, die in den 12 Monaten vor Studieneinschluss zwischen 2 und 10 vasookklusive Schmerzkrisen (VOCs) aufweisen sollten. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 nach Begleitbehandlung mit HU (ja/nein) und der Anzahl an VOC während der vergangenen 12 Monate (2–4 bzw. 5–10 VOCs). Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem Vergleich des Studienarms mit der zulassungskonformen 5 mg/kg Crizanlizumab-Dosierung (Interventionsarm) und dem Placebo-Studienarm (Vergleichsarm).

Hinsichtlich der Genotypen wiesen ca. 70 % - 72 % der Patienten im Interventions- und Vergleichsarm einen HbSS-Genotyp und ca. 12 % - 13 % der Patienten einen HbSC-Genotyp auf. Daneben wiesen ca. 5 % bzw. 10 % der Patienten im Interventionsarm einen HbS β 0-Thalassämie bzw. HbS β +Thalassämie Genotyp auf. Im Vergleichsarm betragen die entsprechenden Anteilswerte ca. 11 % bzw. 2 %.

Der Studienablauf gliederte sich in drei Phasen (Screening, Behandlung und Follow-up). Die Behandlungsphase umfasste 50 Wochen mit Behandlungen und eine Behandlungsabschlussvisite in Woche 52. Die Follow-up-Visite sollte ungefähr 8 Wochen nach der letzten Dosisgabe erfolgen (i.d.R Woche 58).

Die Behandlung erfolgte bis zum Auftreten von UE, die zum Abbruch führten, von inakzeptablen QTc-Intervallerhöhungen, die zum Abbruch führten, von Schwangerschaft, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, bis zum Tod, bis zu einem anderweitig begründeten Studienabbruch oder bis zur Beendigung der 50-wöchigen Behandlung. In der Studie SUSTAIN brachen jeweils 24 Patienten im Interventions- und Vergleichsarm die Behandlung vorzeitig ab, dies entspricht 36 % bzw. 37 % der Patienten in diesen Armen.

Primärer Endpunkt der Studie war die jährliche Rate an VOCs, weitere Endpunkte wurden zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und erwünschten Ereignissen erhoben.

Die Studie SUSTAIN, die an insgesamt 60 Studienzentren in den USA, Brasilien und Jamaika durchgeführt wurde, endete im Jahr 2016.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie SUSTAIN nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst und es wurden in beiden Studienarmen jeweils zwei Todesfälle deskriptiv berichtet.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Vasookklusive Krisen (VOC)

Mit der Sichelzellkrankheit einhergehende vasookklusive Schmerzkrisen und weitere für die Patienten spürbare vasookklusive Komplikationen werden als patientenrelevante Ereignisse betrachtet.

In der Studie SUSTAIN war das Ereignis einer vasookklusiven Schmerzkrise definiert als:

- a) eine akute Schmerzepisode,
- b) ohne andere Schmerzsache als ein vasookklusives Ereignis,
- c) bei der die Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung und
- d) die orale bzw. parenterale Behandlung mit Opioiden oder die parenterale Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) notwendig war.

Alle vier Kriterien mussten zutreffen. Folgende mit vasookklusiven Krisen einhergehende Ereignisse wurden in der Studie SUSTAIN ebenfalls als vasookklusive Schmerzkrisen gewertet: akutes Thoraxsyndrom (ATS), Lebersequestration, Milzsequestration und Priapismus. Letzteres ebenfalls mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung. Die Ereignisse ATS, Lebersequestration, Milzsequestration, Priapismus und „unkomplizierte VOC“, d.h. vasookklusive Schmerzkrisen im engeren Sinn, die allein über die Kriterien a) bis d) definiert waren, wurden zudem als eigene Subklassifikationen erhoben.

Die Erfassung von VOC sollte in der Studie SUSTAIN über die gesamte Behandlungsphase (inkl. einer Behandlungsabschlussvisite) bis zur Follow-up-Visite erfolgen. Nach etwaigem Behandlungsabbruch sollte die Behandlungsabschlussvisite so zeitnah wie möglich durchgeführt werden. Zudem sollte die Follow-up-Visite nach Möglichkeit ungefähr 8 Wochen nach der letzten Dosisgabe erfolgen. Alle vom jeweiligen Prüfarzt als VOC eingestufte Ereignisse mussten zusätzlich durch ein Crisis Review Committee (CRC) adjudiziert werden.

Endpunkte zu VOC - jährliche Rate VOC

Die jährliche Rate VOC war der primäre Endpunkt der Studie SUSTAIN. Zur Auswertung des Endpunkts wurden die während der Behandlungsphase bei den Studienteilnehmern aufgetretenen VOC rechnerisch annualisiert, basierend auf der ITT-Population.

In die primäre Analyse des Endpunkts gingen mit 109 gegenüber 166 Ereignissen (Interventions- vs. Vergleichsarm) hauptsächlich Schmerzkrisen im engeren Sinn („unkomplizierte VOC“) und je 12 Ereignisse eines ATS ein.

Neben der primären Analyse zum Endpunkt Jährliche Rate VOC wurden Sensitivitätsanalysen z.T. präspezifiziert, z.T. auf Anforderung der EMA vorgenommen und berichtet. Dies geschah insbesondere vor den Hintergründen der im EPAR beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung des für die primäre Analyse herangezogenen statistischen Modells, des Adjudikationsprozesses des CRC zu VOC sowie der hohen Rate an Studienteilnehmern, die vorzeitig die Studie abbrachen. Die Sensitivitätsanalysen basieren auf einem negativen Binomial-Regressionsmodell, das von der EMA als geeigneter eingestuft wurde und auch im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als geeigneter angesehen wird, da Unsicherheiten bestehen, inwiefern die für den bei der primären Analyse verwendeten Wilcoxon-Rangsummen-Test erforderlichen statistischen Annahmen gegeben sind.

Wesentliche Unterschiede innerhalb der Sensitivitätsanalysen bestehen demnach in der Datengrundlage (CRC vs. Prüfarzt) sowie der Anwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte von Studienteilnehmern mit Therapieabbruch vor Studienende.

Im Ergebnis zeigt die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse PS-1 (gemäß CRC), bei der keine Imputation fehlender Werte vorgenommen wurde, einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU), während sich bei den beiden post-hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen mit Imputation PhS-M6a (gemäß CRC) und PhS-M6b (gemäß Prüfarzt) keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zeigen.

Endpunkte zu VOC - Zeit bis zur ersten VOC

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten VOC war definiert als Anzahl der Monate von der Randomisierung bis zum Datum der ersten VOC. Für den Endpunkt (gemäß CRC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU). Im Interventionsarm war die Zeit bis zur ersten VOC im Median um ca. 2,7 Monate verlängert.

Fazit zu VOC

Insgesamt ist die vorliegende Datenlage zu VOC mit Unsicherheiten behaftet. Diese bestehen im Wesentlichen in der hohen Rate an Studienteilnehmern, die vorzeitig die Behandlung abbrechen. Da in der Studie SUSTAIN bei Behandlungsabbruch keine Nachbeobachtung der VOC bis zum Studienende erfolgte, können auch die Sensitivitätsanalysen die aus der hohen Rate von Studienabbrechern entstehenden Verzerrungen, insbesondere beim Endpunkt der Jährlichen Rate VOC, nicht in toto kompensieren, sondern nur eine Annäherung an den tatsächlichen Behandlungseffekt von Crizanlizumab darstellen. Weiterhin liegen hinsichtlich der Datengrundlage (CRC vs. Prüfarzt) potentiell aufschlussreiche Angaben zum Vorgehen des CRC bei der Adjudizierung von VOC nicht vor und es bleibt festzuhalten, dass insgesamt fünf Studienteilnehmer, drei im Interventionsarm und zwei im Vergleichsarm, das Einschlusskriterium von zwei bis zehn VOC in den zwölf Monaten vor Studieneinschluss nicht erfüllten, jedoch nur einer dieser Teilnehmer im Interventionsarm im Rahmen der Sensitivitätsanalyse PhS-M6b adressiert wurde. Hinsichtlich der Ereigniszeitanalyse wirkt sich bei der Interpretation der Ergebnisse zudem limitierend aus, dass in der Studie SUSTAIN der Zeitpunkt für den Beginn einer VOC nicht definiert und somit nicht standardisiert war. Anzumerken bleibt zudem, dass aus der Studie SUSTAIN keine Daten zu den aus VOC langfristig folgenden Endorganschäden hervorgehen, denen im vorliegenden Anwendungsgebiet, in Übereinstimmung mit den Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren, ein hoher Stellenwert beigemessen wird.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse beider Endpunkte zu VOC wird, trotz verbleibender Unsicherheiten, allerdings davon ausgegangen, dass ein Effekt in Richtung einer Reduktion bzw. einer Verzögerung des Auftretens von VOC vorhanden ist. Dies liegt darin begründet, dass insbesondere die Effektschätzer der Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Jährliche Rate VOC konsistent in Richtung Wirksamkeit von Crizanlizumab (+ ggf. HU) zeigen und beim Ergebnis zum Endpunkt Zeit bis zur ersten VOC statistische Signifikanz gegeben ist. Somit wird diesbezüglich ein Vorteil von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU) festgestellt.

Schmerzen (BPI-LF)

In der Studie SUSTAIN wurden die von den Patienten wahrgenommenen Schmerzen mit dem Brief Pain Inventory – Long Form (BPI-LF) erfasst. Diesbezüglich liegen Auswertungen zu den beiden Skalen „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ sowie eine post hoc Auswertung zu dem Item „stärkster Schmerz“ vor.

Die Rücklaufquoten zum BPI-LF liegen jedoch bereits zum ersten Messzeitpunkt und auch im weiteren Verlauf der Studie unter 70 % im Interventionsarm, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse als nicht belastbar anzusehen ist. Die Ergebnisse zum BPI-LF werden daher nicht zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Kategorie Morbidität lassen sich lediglich aus den Endpunkten zu VOC Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Dabei zeigt sich, trotz verbleibender Unsicherheiten, ein Effekt in Richtung einer Reduktion bzw. einer Verzögerung des Auftretens von VOC zum Vorteil von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU). Auf Basis der vorliegenden Daten wird das Ausmaß des Effektes als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe Verbesserung bewertet.

Lebensqualität

Short Form Health Survey (SF-36)

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie SUSTAIN mittels des SF-36 erhoben, wobei der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) getrennt betrachtet werden.

Responderanalysen wurden für beide Scores nicht berichtet, sodass die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen (MMRM) herangezogen werden. Einschränkungen ergeben sich daraus, dass die Ergebnisse nur für den Zeitraum von Behandlungsbeginn bis Woche 26 hinreichend belastbar sind, da zu späteren Zeitpunkten die Rücklaufquoten bereits unter 70 % liegen. Im Ergebnis zeigt sich in keinem der beiden Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 26.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei jeweils circa 90 % der Patienten im Interventions- und Vergleichsarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

schwere UE

Die Einteilung der UE nach Schweregrad erfolgte in der Studie SUSTAIN nach den Einstufungen leicht (keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten), moderat (Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten) und schwer (Verhinderung von Alltagsaktivitäten). Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Einteilung der UE nach Schweregrad erfolgte somit weder nach CTCAE noch einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt schwere UE werden daher als nicht bewertbar angesehen.

schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Endpunkten SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen weder Vor- noch Nachteile von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU) vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Crizanlizumab als Monotherapie oder Zusatztherapie zu Hydroxyurea (HU) zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung, liegen die Ergebnisse der Studie SUSTAIN vor. In der im Jahr 2016 abgeschlossenen Studie wurde Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU) verglichen.

Zum Gesamtüberleben wurden zwei Todesfälle in jedem Studienarm deskriptiv berichtet, die im Rahmen der Erhebung der UE dokumentiert wurden. Effektschätzungen liegen nicht vor, sodass die vorliegenden Daten keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ermöglichen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Auftreten von VOC aus den Endpunkten Jährlich Rate VOC und Zeit bis zur ersten VOC vor. Beim Endpunkt Jährliche Rate VOC zeigen sich in den zur Bewertung herangezogenen Sensitivitätsanalysen teils signifikante, teils nicht signifikante Ergebnisse. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten VOC weist einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizanlizumab (+ ggf. HU) aus. In der Gesamtbetrachtung beider Endpunkte wird, trotz verbleibender Unsicherheiten, davon ausgegangen, dass ein Effekt von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU) in Richtung einer Reduktion bzw. einer Verzögerung des Auftretens von VOC vorhanden ist. Auf Basis der vorliegenden Daten wird das Ausmaß des Effektes als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe Verbesserung bewertet.

Hinsichtlich der patientenberichteten Lebensqualität zeigt sich anhand der Ergebnisse zum SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Crizanlizumab (ggf. in Kombination mit HU) gegenüber Placebo (ggf. in Kombination mit HU) ableiten. Dabei werden die Daten zum Endpunkt schwere UE jedoch als nicht bewertbar angesehen, da die Einteilung nach Schweregrad weder anhand der CTCAE noch einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation erfolgte.

In der Gesamtbetrachtung stuft der G-BA, basierend auf dem positiven Effekt einer Reduktion bzw. einer Verzögerung des Auftretens von VOC, das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU) zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung als gering ein.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten Phase II Studie SUSTAIN.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Endpunktübergreifende Limitationen hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ergeben sich insbesondere aus der hohen Anzahl von Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch. In beiden Studienarmen brachen jeweils 24 Patienten die Studie vorzeitig ab, dies entspricht 36 % bzw. 37 % der Patienten im Intervention- und Vergleichsarm.

Hinsichtlich der Endpunkte zu VOC ergeben sich Unsicherheiten inwieweit die in der Studie SUSTAIN vorgenommene Operationalisierung von VOC unmittelbar auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Vasookklusive Schmerzkrisen im engeren Sinn („unkomplizierte VOC“), die gemäß den vorliegenden Daten den Großteil der Ereignisse darstellten, waren zur Erfassung an die Voraussetzungen der Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung sowie der oralen bzw. parenteralen Behandlung mit Opioiden oder einer parenteralen Behandlung mit NSAID geknüpft. Diese Ereignisse können somit stark vom jeweiligen Versorgungskontext abhängig sein und es ist diesbezüglich zu berücksichtigen, dass alle teilnehmenden Studienzentren außerhalb Deutschlands bzw. Europas lagen. Folglich bleibt auch unsicher, ob in der Studie SUSTAIN eine vollständige Erfassung vasookklusiver Krisen sichergestellt war, da außerhalb medizinischer Einrichtungen behandelte Ereignisse, wie beispielsweise von den Patienten eigenbehandelte VOC, unberücksichtigt blieben.

Darüber hinaus ist auch die Datenlage zu VOC an sich mit Unsicherheiten behaftet, die sich insbesondere aus der hohen Rate an von Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch und der in diesen Fällen fehlenden Nachbeobachtung der VOC bis zum Studienende ergeben.

In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Crizanlizumab findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Phase II-Studie SUSTAIN zur Verfügung stehenden Daten zu VOC sind insbesondere aufgrund der hohen Anzahl von Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch mit Unsicherheiten behaftet. Vor dem Hintergrund, dass das Arzneimittel Adakveo mit dem Wirkstoff Crizanlizumab unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen wurde, sind der EMA diesbezüglich Ergebnisse aus der derzeit laufenden Phase-III Studie STAND zu berichten. Gemäß EPAR ist die primäre Analyse der Ergebnisse der Studie STAND der EMA zum Dezember 2025 vorzulegen.²

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Crizanlizumab vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Phase III-Studie STAND in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Dezember 2025 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, unter Einbeziehung der Ergebnisse der Studie STAND, vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Crizanlizumab erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Crizanlizumab einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Crizanlizumab aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO und 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Adakveo mit dem Wirkstoff Crizanlizumab. Adakveo wurde unter besonderen Bedingungen als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„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.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase II Studie SUSTAIN vorgelegt.

² CHMP assessment report Adakveo; European Medicines Agency; 23 July 2020

Zum Gesamtüberleben wurden zwei Todesfälle in jedem Studienarm deskriptiv berichtet.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Kategorie Morbidität lassen sich lediglich aus den Endpunkten zu VOC Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte Jährliche Rate VOC und Zeit bis zur ersten VOC wird, trotz verbleibender Unsicherheiten, davon ausgegangen, dass ein Effekt von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU) in Richtung einer Reduktion bzw. einer Verzögerung des Auftretens von VOC vorhanden ist. Auf Basis der vorliegenden Daten wird das Ausmaß des Effektes als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe Verbesserung bewertet.

In der Kategorie der Lebensqualität zeigt sich anhand der Ergebnisse zum SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Crizanlizumab (ggf. in Kombination mit HU) gegenüber Placebo (ggf. in Kombination mit HU) ableiten.

In der Gesamtbetrachtung stuft der G-BA, basierend auf dem positiven Effekt einer Reduktion bzw. einer Verzögerung des Auftretens von VOC, das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU) zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung als gering ein.

Insbesondere aufgrund der hohen Anzahl von Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch und Unsicherheiten zu den statistischen Auswertungen der Ergebnisse zu VOC sowie der Übertragbarkeit der Operationalisierung von VOC auf den deutschen Versorgungskontext, resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Der Beschluss ist bis zum 1. Dezember 2025 befristet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten in den einzelnen Berechnungsschritten behaftet. Dabei führt der Rechenschritt zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit behandlungsbedürftigen VOCs tendenziell zu einer Unterschätzung, da in der hierfür herangezogenen Routinedatenanalyse ausschließlich diejenigen VOCs erfasst werden, die im Rahmen eines Notfalls, ambulant oder stationär behandelt wurden und somit VOCs, die nicht in einem unmittelbaren Arztkontakt resultieren, unberücksichtigt bleiben.

2.3 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 Sichelzellerkrankung 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg für Erwachsene ab 18 Jahren und 65,2kg für Jugendliche im Alter von 16 Jahren).³

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crizanlizumab	1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
ggf. zzgl.				
Hydroxycarbamid	1 x täglich	365	1	365

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Crizanlizumab	5 mg/kg = 326 mg - 385 mg	326 mg - 385 mg	4 x 100 mg	13,0	52 x 100 mg
ggf. zzgl.					
Hydroxycarbamid	15 mg/ kg = 978 mg - 30 mg/kg = 2.310 mg	978 mg - 2.310 mg	1 x 1.000 mg - 2 x 1.000 mg + 3 x 100 mg	365	365 x 1.000 mg - 730 x 1.000 mg + 1.095 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabepre is)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Crizanlizumab	1 IFK	1.906,73 €	1,77 €	105,62 €	1.799,34 €
Hydroxycarbamid 1.000 mg	30 FTA	959,28 €	1,77 €	52,50 €	905,01 €
Hydroxycarbamid 100 mg	60 FTA	200,71 €	1,77 €	10,50 €	188,44 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 26. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crizanlizumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	30. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. April 2021 20. April 2021 4. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken