



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V

Crizanlizumab

Vom 20. Mai 2021

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekosten .....	14
4.	Verfahrensablauf .....	14
5.	Beschluss .....	16
6.	Anhang .....	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	25
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>31</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	31
2.	Bewertungsentscheidung .....	31
2.1	Nutzenbewertung .....	31
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels .....	31
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	31
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	31
2.1.4	Therapiekosten .....	31
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>32</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	39
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	39
5.2	Stellungnahme der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) .....	92
5.3	Stellungnahme der bluebird bio (Germany) GmbH .....	105

5.4	Stellungnahme der Global Blood Therapeutics Germany GmbH .....	110
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) .....	116
5.6	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	130
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>136</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	136

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 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 Sichelzellerkrankheit 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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 Sichelzellerkrankheit. 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

---

<sup>1</sup> 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 $\beta$ 0-Thalassämie bzw. HbS $\beta$ +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 Sichelzellerkrankheit 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.<sup>2</sup>

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 Sichelzellerkrankheit. 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.

Zum Gesamtüberleben wurden zwei Todesfälle in jedem Studienarm deskriptiv berichtet.

---

<sup>2</sup> CHMP assessment report Adakveo; European Medicines Agency; 23 July 2020

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](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).<sup>3</sup>

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

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
ggf. zzgl.					
Hydroxycarbamid	15 mg/ kg = 978 mg	978 mg	1 x 1.000 mg	365	365 x 1.000 mg
	-	-	-		-
	30 mg/kg = 2.310 mg	2.310 mg	2 x 1.000 mg		730 x 1.000 mg
			+ 3 x 100 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	Packungsröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	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](http://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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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

## **5. Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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:**



## Crizanlizumab

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT 24.06.2021 B5

### 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:<sup>1</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

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

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.
<p>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</p>		

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 (%)	
<b>Gesamtüberleben</b>	66	2 (3)	62	2 (3,2)	-

#### 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]	
<b>VOCs – Jährliche Rate (JR; Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung fehlender Werte) <sup>b, d, e</sup></b>					
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
<b>VOCs – JR (Sensitivitätsanalysen mit Imputationsmodellen)</b>					
gemäß CRC PhS-M6a <sup>e, g</sup>	67	k. A.	65	k. A.	0,74 [0,54; 1,03] k. A.
gemäß Prüfarzt PhS-M6b <sup>e, h</sup>	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) <sup>a</sup>
<b>Zeit bis zur ersten VOC <sup>i</sup></b>					
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
<b>SF-36 (Veränderung Behandlungsbeginn zu Woche 26)</b>					
Körperlicher Summscore (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 Summscore (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 Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	66	57 (86,4)	62	55 (88,7)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	66	17 (25,8)	62	17 (27,4)	0,94 [0,53; 1,67] 0,820
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>					
Die Daten sind nicht bewertbar.					
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	66	2 (3,0)	62	3 (4,8)	0,63 [0,11; 3,62] 0,595
<b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
SUE	66	8 (12,1)	62	10 (16,1)	0,75 [0,32; 1,78] 0,512
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen</b>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66	8 (12,1)	62	10 (16,1)	0,75 [0,32; 1,78] 0,526
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

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
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

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> 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  $\geq 1$  der berichteten Protokollverletzungen auf.

<sup>d</sup> 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)

<sup>e</sup> 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.

<sup>g</sup> 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.

<sup>h</sup> Das Vorgehen entspricht methodisch PhS-M6a (siehe Fußnote g), erfolgt aber basierend auf Daten zu VOCs gemäß Prüfarzt und unter Ausschluss einer Person im Crizanlizumab-Arm.

<sup>i</sup> 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).

Verwendete Abkürzungen:

Endpunkt	Crizanlizumab (+ ggf. HU)		Placebo (+ ggf. HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
					Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
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					

## 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](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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BANz AT 04.06.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Crizanlizumab wie folgt ergänzt:

**Crizanlizumab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Oktober 2020):

Adakveo wird angewendet zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit. 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. Mai 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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem fünften Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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 fünften Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit; 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:<sup>1</sup>

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

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



## 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 (+ gegebenenfalls HU)		Placebo (+ gegebenenfalls HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesamtüberleben	66	2 (3)	62	2 (3,2)	-

### Morbidität (ITT-Population)

Endpunkt	Crizanlizumab (+ gegebenenfalls HU)		Placebo (+ gegebenenfalls 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)<sup>b, d, e</sup>

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 (+ gegebenenfalls HU)		Placebo (+ gegebenenfalls 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 <sup>e, g</sup>	67	k. A.	65	k. A.	0,74 [0,54; 1,03] k. A.
gemäß Prüfarzt PhS-M6b <sup>e, h</sup>	66	-	65	-	0,74 [0,52; 1,06] k. A.



Endpunkt	Crizanlizumab (+ gegebenenfalls HU)		Placebo (+ gegebenenfalls HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [25.; 75. Perzentil] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [25.; 75. Perzentil] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Zeit bis zur ersten VOC<sup>1</sup></b>					
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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Population)</b>					
Endpunkt	Crizanlizumab (+ gegebenenfalls HU)		Placebo (+ gegebenenfalls HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	n (%) MW (SD)	N	n (%) MW (SD)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
<b>SF-36 (Veränderung Behandlungsbeginn zu Woche 26)</b>					
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
<b>Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)</b>					
Endpunkt	Crizanlizumab (+ gegebenenfalls HU)		Placebo (+ gegebenenfalls HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	66	57 (86,4)	62	55 (88,7)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	66	17 (25,8)	62	17 (27,4)	0,94 [0,53; 1,67] 0,820
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>					
Die Daten sind nicht bewertbar.					
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	66	2 (3,0)	62	3 (4,8)	0,63 [0,11; 3,62] 0,595
<b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklassen</b>					
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
SUE	66	8 (12,1)	62	10 (16,1)	0,75 [0,32; 1,78] 0,512
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklassen</b>					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	66	8 (12,1)	62	10 (16,1)	0,75 [0,32; 1,78] 0,526



Endpunkt	Crizanlizumab (+ gegebenenfalls HU)		Placebo (+ gegebenenfalls HU)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	66	26 (39,4)	62	15 (24,2)	1,63 [0,96; 2,77] 0,069
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort	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 Ernährungs- störungen	66	4 (6,1)	62	9 (14,5)	0,42 [0,14; 1,29] 0,118
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankungen	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

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> 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  $\geq 1$  der berichteten Protokollverletzungen auf.

<sup>d</sup> 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)

<sup>e</sup> 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.

<sup>g</sup> 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.

<sup>h</sup> Das Vorgehen entspricht methodisch PhS-M6a (siehe Fußnote g), erfolgt aber basierend auf Daten zu VOCs gemäß Prüfarzt und unter Ausschluss einer Person im Crizanlizumab-Arm.

<sup>i</sup> Die Zeit bis zum 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).



### 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

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 390 bis 1 690 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](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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Crizanlizumab	93 565,68 €
gegebenenfalls zuzüglich 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

- Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.
- 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Crizanlizumab zur Behandlung der 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Crizanlizumab eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.



# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizanlizumab (Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Sichelzellanämie)



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizanlizumab (Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Sichelzellanämie, ≥16 Jahre)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Crizanlizumab
- **Handelsname:** Adakveo
- **Therapeutisches Gebiet:** Sichelzellanämie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-591)

#### **Modul 1**

(PDF 756.69 kB)

#### **Modul 2**

(PDF 610.92 kB)

#### **Modul 3**

(PDF 1.25 MB)

#### **Modul 4**

(PDF 3.63 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/614/>

01.03.2021 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crizanlizumab (Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Siche

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2021 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 2.30 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 354.40 kB)

## Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
  - Mündliche Anhörung: 07.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155.50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Crizanlizumab - 2020-12-01-D-591*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.04.2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Crizanlizumab**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.03.2021
Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	18.03.2021
bluebird bio (Germany) GmbH	17.03.2021
Global Blood Therapeutics Germany GmbH	22.03.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)	22.03.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2021

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Feuerbach, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Jeratsch, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Michels, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stemmer, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)</b>						
Kunz, Hr. PD Dr.	nein	ja	nein	ja	nein	nein
<b>bluebird bio (Germany) GmbH</b>						
Hartrampf, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rancea, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Global Blood Therapeutics Germany GmbH</b>						
Franzen, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Temme, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Hoferer, Fr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH**

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Crizanlizumab/Adakveo®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

### Liste der Abkürzungen

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BPI-LF	Brief Pain Inventory – Long Form
CRC	Crisis review committee
CSR	Clinical study report
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMC	Data Monitoring Committee
eCRF	electronic Case report form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbS	Hämoglobin-S
HbS $\beta$	Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie
HbSC	Sichelzell-HbC-Krankheit
HbSS	Homozygote Sichelzellkrankheit
HR	Hazard Ratio
HU/HC	Hydroxyurea/Hydroxycarbamid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IXRS	Integrated Interactive Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht berechenbar
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht-steroidales Antirheumatikum)
PhS	Post-hoc-Sensitivitätsanalyse
PS	Präspezifizierte Sensitivitätsanalyse
PT	Preferred Term
RR	Risk Ratio
SD	Standardabweichung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VO	Vaso-occlusive crisis (vasookklusive Schmerzkrise)



**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Zusammenfassung</u></b></p> <p>Der monoklonale Anti-P-Selektin-Antikörper Crizanlizumab (Adakveo®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (Orphan Drug) und zugelassen zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOC) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist. VOC stellen die häufigste Komplikation der Sichelzellerkrankung dar und sind eine zentrale Ursache für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität. Akut sind sie mit meist mehrere Tage andauernden schwersten Schmerzen verbunden. Aufgrund der durch die Gefäßverschlüsse ausgelösten Gewebeschädigung besteht bei jeder VOC außerdem das Risiko schwerwiegender, teilweise lebensbedrohlicher Folgekomplikationen sowie der irreversiblen Schädigung aller wichtigen Organfunktionen.</p> <p>Wie die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie SUSTAIN belegen, wird unter Crizanlizumab eine statistisch signifikante Reduktion an VOC mit Notwendigkeit zur Behandlung in einer medizinischen Einrichtung und damit das primäre Ziel eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts erreicht. Statistisch signifikante Vorteile von Crizanlizumab zeigten sich sowohl für die „Jährliche Rate an VOC“ als auch für die „Zeit bis zur ersten VOC“ sowie die „Zeit bis zur zweiten VOC“, während demgegenüber keinerlei Nachteile wie z. B. bei den Nebenwirkungen standen (Tabelle 1).</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der SUSTAIN-Studie attestiert auch der G-BA Crizanlizumab in der zusammenfassenden Bewertung statistisch signifikant positive Effekte für die jährliche Rate an VOC sowie die Zeit bis zur ersten VOC. Limitationen sieht der G-BA auf Studienebene durch ein nach seiner Einschätzung erhöhtes Verzerrungspotenzial sowie Einschränkungen bezüglich der Abbildung der Zulassungspopulation und der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Auf Endpunktebene werden Limitationen bezüglich der Validität der Erhebung VOC-assoziierter Endpunkte sowie Verzerrungsaspekte insbesondere durch Studienabbrecher thematisiert. In der vorliegenden Stellungnahme wird gezeigt, dass</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. die Aussagekraft der Ergebnisse der SUSTAIN-Studie hoch ist, da</li></ol>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist und</li><li>• keinerlei Einschränkungen bezüglich der Abbildung der Zulassungspopulation sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext vorliegen.</li></ul> <p>2. die Validität der Erhebung VOC-assoziiierter Endpunkte gegeben ist.</p> <p>3. die deutlich positiven Effekte von Crizanlizumab auf Reduktion bzw. Verhinderung von VOC nicht durch Studienabbrecher in Frage gestellt werden, da</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• sowohl die Zahl der Studienabbrecher, die Behandlungsdauer und die Zeit bis zum Studienabbruch als auch die Abbruchgründe zwischen den Studienarmen vergleichbar waren und die Baseline-Charakteristika von Patienten mit vorzeitigem Abbruch keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von VOC gaben,</li><li>• der Therapieeffekt durch die Analyse der jährlichen Rate an VOC basierend auf Negativ-Binomial-Regression deshalb adäquat abgebildet wird, während dies bei Verwendung insbesondere der sehr konservativen Imputationsmethode Jump-to-Reference nicht der Fall ist und</li><li>• der Einfluss von Abbrechern auf die Auswertung der Zeit bis zur ersten VOC aufgrund des äußerst geringen Anteils der Patienten, die die Studie vor Auftreten der ersten VOC abbrachen, vernachlässigbar ist.</li></ul> <p>4. die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie Aussagen zum Sicherheitsprofil von Crizanlizumab mit hoher Ergebnissicherheit erlauben, da</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse zwischen den Studienarmen vergleichbar war und</li><li>• Abbruchgründe nur in Einzelfällen im Zusammenhang mit sicherheitsrelevanten Ereignissen standen.</li></ul> <p>Aussagen zum <b>Zusatznutzen</b> von Crizanlizumab sind somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Dieser ist – aufgrund der unter Crizanlizumab erreichten deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere der „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ der Erkrankung – gemäß den</p>	

## Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, des Ziels bei der Behandlung und des Fehlens alternativer, gut verträglicher Therapieoptionen für alle Patienten im Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als <b>beträchtlich</b> einzustufen.</p>	
<p><b><u>Einführung</u></b></p> <p>Der monoklonale Anti-P-Selektin-Antikörper Crizanlizumab (Adakveo®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 (Orphan Drug). Seit dem 28. Oktober 2020 ist es zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung zugelassen (1-3). Laut Fachinformation kann es dabei als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) verabreicht werden oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist (3). Zu der am 1. März 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des G-BA wird im Folgenden Stellung genommen.</p> <p>Die Sichelzellerkrankung ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine Mutation im Gen für die <math>\beta</math>-Kette des Hämoglobins, die sogenannte Hämoglobin-S (HbS)-Mutation, verursacht wird (4, 5). Sichelzellerkrankung verklebt nach Sauerstoffabgabe zu faserartigen Strukturen und bewirkt hierdurch eine sichelartige Formveränderung der Erythrozyten. Sichelzellerkrankung-Erythrozyten zerfallen schneller, was zu einer chronischen hämolytischen Anämie führt. Zudem weisen sie eine erhöhte Adhärenz am Gefäßendothel auf, wodurch es zu wiederkehrenden, meist sehr schmerzhaften Gefäßverschlusskrisen kommt. Da nicht die Anämie, die meist gut tolerabel ist, sondern die vasookklusiven Schmerzkrisen (vaso-occlusive crisis, VOC) und deren Folgen das Krankheitsgeschehen bei weitem dominieren, wurde die früher übliche Bezeichnung „Sichelzellanämie“ inzwischen entsprechend der internationalen Nomenklatur durch den Begriff „Sichelzellerkrankung“ ersetzt (6, 7).</p> <p>VOC stellen die häufigste Komplikation der Sichelzellerkrankung dar und sind eine zentrale Ursache für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität (8-11). Aufgrund der durch die Sichelzellen verursachten Gefäßverschlüsse kommt es zur Infarzierung mit Gewebsuntergang und der Wahrnehmung eines nozizeptiven Ischämieschmerzes (7, 8). Akut sind VOC deshalb mit meist mehrere Tage andauernden stärksten Schmerzen verbunden, die häufig eine Behandlung mit starken Schmerzmitteln (Opioiden) in der Notaufnahme oder im Krankenhaus erforderlich machen (8-10, 12).</p>	

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vasookklusive Schmerzkrisen stellen jedoch nicht nur aufgrund der damit verbundenen erheblichen Schmerzen ein stark belastendes Ereignis für die Betroffenen dar. Durch die Infarkt-bedingte Gewebeschädigung ist jede VOC mit dem Risiko schwerwiegender Folgeschäden assoziiert. Im Rahmen einer Schmerzkrise auftretende Notfallkomplikationen wie akutes Thoraxsyndrom und/oder Multiorganversagen können potenziell tödlich verlaufen (8, 9). Bei wiederholtem Auftreten führen VOC zur zunehmenden, irreversiblen Schädigung aller Organe einschließlich Nieren, Lunge, Herz-Kreislaufsystem, Knochen und Gehirn, so dass letztendlich fast alle Patienten schwere chronische Organinsuffizienzen entwickeln. Ziel eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts ist deshalb insbesondere die Reduktion bzw. Verhinderung von VOC. Diese zielt dabei sowohl auf die Verhinderung stärkster Schmerzen als auch die Prävention irreversibler und teilweise lebensbedrohlicher Folgekomplikationen ab.</p> <p>Vor der Einführung von Crizanlizumab war HU/HC das einzige Arzneimittel, das über eine arzneimittelrechtliche Zulassung zur Prävention schmerzhafter VOC bei Patienten mit Sichelzellerkrankung verfügt (6, 7). Allerdings ist die HU/HC-Therapie mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen assoziiert (6, 8, 13, 14). Zudem treten bei vielen Patienten trotz der Behandlung mit HU/HC noch immer Schmerzkrisen (d. h. Vasookklusionen) auf (5, 12, 15, 16). Selbst in hoch entwickelten Ländern ist die Erkrankung deshalb mit einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung um mehr als zwei Dekaden assoziiert (6, 8, 13, 14). Die Lebensqualität der Patienten bis zum frühzeitigen Tod ist dabei häufig sehr schlecht (17). Im März 2021 wurde Crizanlizumab als eine weitere Option zur Prävention von VOC bei Patienten mit Sichelzellerkrankung in die Onkopedia Leitlinie „Sichelzellerkrankungen“ aufgenommen (6).</p> <p>Die Nutzenbewertung von Crizanlizumab basiert auf der Zulassungsstudie SUSTAIN<sup>5</sup>, einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich von Crizanlizumab und Placebo mit und ohne gleichzeitige HU/HC-Therapie bei Patienten mit Sichelzellerkrankung und vasookklusiven Schmerzkrisen in einem Alter von 16 bis 65 Jahren. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: unter Crizanlizumab zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der jährlichen Rate an VOC mit Notwendigkeit zur Behandlung in einer medizinischen Einrichtung (Rate Ratio: 0,65 [0,47; 0,90]; p = 0,008). Zugleich war</p>	

<sup>5</sup> In der Studie SUSTIAN wurden zwei Crizanlizumab-Dosierungen untersucht, wovon eine Dosierung (2,5 mg/kg) nicht der zugelassenen Dosierung von 5,0 mg/kg entspricht und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist.

## Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Anteil der Patienten ohne VOC, die die Studie beendet hatten, in der Crizanlizumab-Gruppe nahezu dreimal so hoch wie in der Placebo-Gruppe (22,4% vs. 7,7%; RR: 2,90 [1,13; 7,46]; p = 0,018). Auch für die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten VOC zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizanlizumab (HR: 0,50 [0,33; 0,74]; p = 0,001 bzw. HR: 0,53 [0,33; 0,87]; p = 0,022). Die mediane Zeit bis zur ersten VOC konnte unter Crizanlizumab auf das nahezu Dreifache (4,1 vs. 1,4 Monate), die mediane Zeit bis zur zweiten VOC auf das mehr als Doppelte (10,3 vs. 5,1 Monate) verlängert werden. Zugleich war Crizanlizumab durch ein ausgesprochen gutes Verträglichkeitsprofil charakterisiert. Obwohl der Vergleich in der Studie gegenüber Placebo erfolgte, zeigte sich bei den unerwünschten Ereignissen für keine der Gesamtraten ein statistisch signifikanter Unterschied und auch auf Ebene der einzelnen SOCs und PTs bzw. AESIs wurden keine relevanten Unterschiede beobachtet.</p> <p>Zusammenfassend führt Crizanlizumab sowohl mit als auch ohne begleitender HU/HC-Therapie zu einer statistisch signifikanten Reduktion vasookklusiver Schmerzkrisen, der primären Krankheitsmanifestation der Sichelzellerkrankung, ohne die betroffenen Patienten durch Nebenwirkungen zu belasten. Es handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ der Erkrankung. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV hat Novartis im Dossier deshalb einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Crizanlizumab abgeleitet.</p> <p>Auch der G-BA zieht aufgrund ihres randomisiert-kontrollierten Designs ausschließlich die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie für die Nutzenbewertung heran. In der zusammenfassenden Bewertung attestiert er Crizanlizumab statistisch signifikant positive Effekte für die jährliche Rate an VOC sowie die Zeit bis zur ersten VOC. Limitationen sieht der G-BA auf Studienebene durch ein nach seiner Einschätzung erhöhtes Verzerrungspotenzial sowie Einschränkungen bezüglich der Abbildung der Zulassungspopulation und der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Auf Endpunktebene werden Limitationen bezüglich der Validität der Erhebung Krisen-assoziiertes Endpunkte sowie Verzerrungsaspekte insbesondere durch Studienabbrecher thematisiert (18).</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme wird gezeigt, dass</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. die Aussagekraft der Ergebnisse der SUSTAIN-Studie für die Nutzenbewertung von Crizanlizumab hoch ist, da</li></ol>	

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist und</li><li>• keinerlei Einschränkungen bezüglich der Abbildung der Zulassungspopulation sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext vorliegen.</li></ul> <p>2. die Validität der Erhebung Schmerzkrisen-assoziiertes Endpunkte – auch in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis des G-BA in früheren Verfahren – als gegeben anzusehen ist.</p> <p>3. die deutlich positiven Effekte von Crizanlizumab auf Reduktion bzw. Verhinderung von VOC nicht durch Studienabbrecher in Frage gestellt werden, da</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• sowohl die Zahl der Studienabbrecher, die Behandlungsdauer und die Zeit bis zum Studienabbruch als auch die Abbruchgründe zwischen den Studienarmen vergleichbar waren und die Baseline-Charakteristika von Patienten mit vorzeitigem Abbruch keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von VOC gaben,</li><li>• der Therapieeffekt durch die Analyse der jährlichen Rate an VOC basierend auf Negativ-Binomial-Regression (Analyse PS-1) deshalb adäquat abgebildet wird, während dies bei Verwendung insbesondere der sehr konservativen Imputationsmethode Jump-to-Reference (Analyse PhS-M6a und PhS-M6b) nicht der Fall ist und</li><li>• der Einfluss von Abbrechern auf die Auswertung der Zeit bis zur ersten VOC aufgrund des geringen Anteils der Patienten, die die Studie vor Auftreten der ersten VOC abbrachen, vernachlässigbar ist.</li></ul> <p>4. die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie Aussagen zum Sicherheitsprofil von Crizanlizumab mit hoher Ergebnissicherheit erlauben, da</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse zwischen den Studienarmen vergleichbar war und</li><li>• Abbruchgründe nur in Einzelfällen im Zusammenhang mit sicherheitsrelevanten Ereignissen standen.</li></ul>	

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Hohe Aussagekraft der Ergebnisse der SUSTAIN-Studie für die Nutzenbewertung</b></p> <p><b>Niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene</b></p> <p>Für die Studie SUSTAIN sieht der G-BA ein auf Studienebene erhöhtes Verzerrungspotenzial (18). Als Begründung werden insbesondere Unklarheiten hinsichtlich von Protokolländerungen sowie der etwaigen Durchführung von ggf. nicht vollständig verblindeten Interimsanalysen genannt. Weiterhin nennt der G-BA das Fehlen einer Begründung für Abweichungen gegenüber der Planung hinsichtlich der Studiendauer sowie der Zahl der teilnehmenden Patienten und Zentren. Bei den Baseline-Charakteristika fehlten außerdem Angaben zur Krankheitsschwere, insbesondere der Zeit seit der Diagnose der Erkrankung.</p> <p>Aus Sicht von Novartis rechtfertigen die genannten Punkte jedoch nicht die Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“, was wie folgt begründet werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Novartis stellt klar, dass in Übereinstimmung mit der Planung im Studienprotokoll keinerlei Interimsanalysen bezüglich der Wirksamkeit durchgeführt wurden. Während der laufenden Studie erfolgte lediglich eine deskriptive und verblindete Analyse von Sicherheitsdaten durch das DMC (Data Monitoring Committee), die in keinem Zusammenhang mit Änderungen des Protokolls und des statistischen Analyseplans standen. Der Satz <i>“Use stratified test for analysis of primary endpoint and to identify key secondary endpoint”</i>, aufgrund dessen die Autoren des Bewertungsberichts die Durchführung einer Interimsanalyse vermuteten, war im CSR fälschlicherweise dem Protokollamendment 3 zugeordnet. Er beschreibt jedoch Änderungen im Amendment 4 bezüglich der Berücksichtigung der Randomisierungsstrata bei der Analyse des primären Endpunktes sowie der Erklärung des ursprünglich als einen der sekundären Endpunkte genannten Endpunktes „Jährliche Rate der Krankenhaustage“ zum wichtigsten sekundären Endpunkt. Die konkreten Änderungen in den Protokollamendments 3 und 4 sowie dem statistischen Analyseplan sind dem CSR zu entnehmen (19).</li> <li>• Zur Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patienten liegen umfangreiche Angaben zur Anzahl der VOC, dem Einsatz von HU sowie der medizinischen Vorgeschichte nach SOC vor (19, 20). Da die Sichelzellerkrankung eine genetische Erkrankung ist, sind Angaben zur Zeit seit</li> </ul>	<p>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.</p> <p>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</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diagnosestellung nicht sinnvoll – insbesondere weil der Großteil der Patienten (etwa 75%) aus den USA stammt, wo entsprechende Neugeborenen-Screenings durchgeführt werden (21).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei der Durchführung der SUSTAIN-Studie waren gegenüber der Planung im Studienprotokoll geringfügige Abweichungen zu verzeichnen bezüglich der Gesamtstudiendauer (~ 32 Monate vs. 25 Monate) sowie der Zahl der teilnehmenden Patienten (N = 198 vs. N = 174) und Studienzentren (N = 60 vs. N = 70). Die in der Planung angegebenen Zahlen sind Schätzungen, keine Vorgaben. Abweichungen von der a-priori-Planung sind daher zu erwarten. Für die SUSTAIN-Studie liegen Schätzung und tatsächliche Zahlen dicht beieinander. Durch derartige Abweichungen werden weder die Studienintegrität noch die Interpretation der Ergebnisse beeinflusst.</li> </ul> <p><i>Fazit: Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist somit als „niedrig“ einzustufen.</i></p> <p><b>Uneingeschränkte Abbildung der Zulassungspopulation und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</b></p> <p>Aus Sicht des G-BA stimmt die Studienpopulation der SUSTAIN-Studie nicht vollständig mit der Zulassungspopulation von Crizanlizumab überein. So seien Patienten mit mehr als 10 Schmerzkrisen im vorherigen Jahr nicht eingeschlossen worden, ebenso nur einzelne Patienten zwischen 16 und 18 Jahren und kein Patient über 63 Jahren. Auch Patienten, die die Durchführung von Transfusionen zu Prophylaxe-Zwecken bzw. einer Stammzelltransplantation während des Studienzeitraums planten, seien aus der Studie ausgeschlossen worden.</p> <p>Aus Sicht von Novartis führt jedoch keiner der genannten Punkte zu einer relevanten Abweichung der Studienpopulation von der Zulassungspopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Anzahl der VOC im vorherigen Jahr:</u> Patienten mit Sichelzellerkrankung erleiden im Mittel zwischen 2,8 und 2,9 jährliche VOC, wobei bei etwa 9% der betroffenen Medicaid-versicherten Patienten mehr als 10 VOC im Jahr auftreten (22, 23). Zu erwähnen ist, dass auch die mittlere Zahl jährlicher VOC bei Medicaid-versicherten Patienten mehr als doppelt so hoch ist als beispielsweise bei kommerziell versicherten Patienten (22). Bezogen auf das Gesamtkollektiv dürfte der Anteil der</li> </ul>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.</p>



## Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, die jährlich mehr als 10 in einer medizinischen Einrichtung behandelte VOC erleiden, somit noch deutlich unter diesem Wert liegen sein. Darüber hinaus ergaben die durchgeführten Subgruppenanalysen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Zahl der VOC im vorherigen Jahr“ (20, 24).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Alter:</u> Aufgrund einer Vorgabe der FDA (Food and Drug Administration) wurde die Rekrutierung von Patienten zwischen 16 und 18 Jahren bis zur Verfügbarkeit erster Sicherheitsdaten bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zwischen Amendment 2 vom 7. April 2014 und Amendment 3 vom 26. September 2014 ausgesetzt (25). Der geringere Rekrutierungszeitraum für diese Altersgruppe bedingt eine etwas kleinere Population der unter 18-Jährigen von insgesamt 4 Personen in den bewertungsrelevanten Studienarmen (jeweils 2 Patienten im Crizanlizumab- bzw. Placebo-Arm). Wie im EPAR erläutert, folgt die EMA der Argumentation von Novartis, dass die Patientenpopulationen von 16 bis &lt; 18 Jahre und <math>\geq 18</math> Jahre eine ähnliche Pathophysiologie und erwartete Pharmakokinetik aufweisen (24).  Zudem war in der Studienpopulation keine Person älter als 63 Jahre, was die Abbildung der Zulassungspopulation jedoch ebenfalls nicht einschränkt: so ist die Erkrankung aufgrund der limitierten Therapieoptionen selbst in hoch entwickelten Ländern mit einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung um mehr als zwei Dekaden assoziiert (26-30). Die Lebenserwartung der Betroffenen liegt zwischen 42 bis 53 Jahren für Männer bzw. zwischen 48 bis 58 Jahren für Frauen (26, 30, 31). Dementsprechend erreichen nur wenige Patienten mit Sichelzellerkrankung ein Alter von über 65 Jahren (32).</li><li>• <u>Bluttransfusionen:</u> Dieses Ausschlusskriterium bedingt keine Einschränkung bei der Abbildung der Zulassungspopulation. Gemäß Leitlinien werden Bluttransfusionen zur primären Behandlung bzw. Prophylaxe von Schmerzkrisen nicht empfohlen (6, 8, 33). Aufgrund der potenziell gravierenden Nebenwirkungen empfehlen Leitlinien, ein chronisches Transfusionsprogramm nur bei klarer Indikationsstellung und sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiken, wie etwa der Prophylaxe von Schlaganfällen bei Kindern und Jugendlichen mit pathologischem Flussprofil in der</li></ul>	

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>transkraniellen Dopplersonographie sowie Kindern und Erwachsenen mit vorangegangenen akuten Hirninfarkt, zu initiieren (8, 33, 34).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Stammzelltransplantation</u>: Die Durchführung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist für Patienten der Zulassungspopulation (d. h. Patienten ab 16 Jahren) nur von untergeordneter Relevanz. Gemäß Leitlinienempfehlung sollte diese nur bei Vorliegen eines HLA-identischen Familienspenders möglichst bereits im Kindesalter durchgeführt werden, bevor viele Organe bereits durch die Grunderkrankung nachhaltig geschädigt sind und deshalb auch eine Transplantation schlechter toleriert wird (4, 8, 12).</li></ul> <p>Aufgrund der Abstammung der Studienpopulation sowie der geografischen Lage der Studienzentren sei laut G-BA zudem die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar. Etwa 91% der Studienpopulation war schwarz oder afroamerikanischer Abstammung. Die Abbildung der Zielpopulation in Deutschland ist dennoch als gegeben anzusehen, da die Sichelzellerkrankung auch in Deutschland ausschließlich bei Menschen mit eigenem oder familiären Migrationshintergrund aus Endemiegebieten, insbesondere aus Afrika, auftritt (35, 36). In der autochthonen deutschen Bevölkerung wurde das HbS-Allel bislang nicht beobachtet (35). Weiterhin stammten 75,0% der Patienten in den beiden bewertungsrelevanten Studienarmen aus den USA (25), einem Land, dessen medizinische Versorgungsstandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Etwaige regionale Unterschiede in der Verfügbarkeit und Inanspruchnahme von stationärer bzw. notfallambulanter Versorgung schränken zudem die interne Validität aufgrund des doppelblinden Studiendesigns nicht ein, wie der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Givosiran selbst feststellte (37).</p> <p><i>Fazit: Zusammenfassend sind somit keinerlei Einschränkungen bezüglich der Abbildung der Zulassungspopulation sowie der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext festzustellen. Aufgrund dessen sowie des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist die Aussagekraft der Ergebnisse der SUSTAIN-Studie somit als „hoch“ einzustufen und die Bewertung des Zusatznutzen von Crizanlizumab mit hoher Ergebnissicherheit möglich.</i></p>	

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Validität der Erhebung Schmerzkrisen-assoziiertes Endpunkte</b></p> <p>In der SUSTAIN-Studie war eine VOC definiert als a) eine akute Schmerzepisode, b) ohne andere Schmerzursache 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 NSAID notwendig war. Vasookklusiv-bedingte Notfallkomplikationen wie akutes Thoraxsyndrom, Lebersequestration, Milzsequestration sowie Priapismus<sup>6</sup> wurden ebenfalls als VOC gezählt. Die vom Prüfarzt als Schmerzkrisen gewerteten Ereignisse mussten zusätzlich durch ein verblindetes zentrales Review-Komitee (crisis review committee, CRC) bestehend aus drei unabhängigen Hämatologen mit Spezialisierung im Bereich der Sichelzellerkrankung adjudiziert werden. Der G-BA sieht die Validität der VOC-Endpunkte aufgrund der verwendeten Operationalisierung als eingeschränkt an. So verblieben Unklarheiten im Hinblick auf die Diagnosestellung, insbesondere die Abgrenzung einer VOC von chronischen Schmerzen sowie die Vorgehensweise bei der Erfassung von Ereignissen, die einer Subklassifizierung (z. B. einem akuten Thoraxsyndrom) weitestgehend entsprachen und möglicherweise nicht mindestens eines der generellen VOC-Kriterien (bspw. Behandlung mit Opioiden oder NSAID) erfüllten. Zudem seien Beginn und Ende einer VOC nicht hinreichend definiert und das Aufsuchen eines Behandlungszentrums möglicherweise durch den Krankenversicherungsstatus (bzw. die ökonomische Situation) beeinflussbar. Auch in Bezug auf die konsistente Anwendung der 2-Wochen-Regel, d.h. die Erfassung von zwei VOC innerhalb von 14 Tage als ein Ereignis, sieht der G-BA Unsicherheiten.</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist hierbei jedoch Folgendes zu beachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Abgrenzung einer VOC von chronischen Schmerzsymptomen:</u> Durch die Definition einer VOC über das Kriterium „Notwendigkeit zum Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung“ (Kriterium c) wird gewährleistet, dass ausschließlich Ereignisse erfasst wurden, die mit Schmerzen einhergingen, die klar über das patientenindividuelle Maß (an chronischen Schmerzen) hinausgingen. Tatsächlich hat der G-BA die Definition einer Porphyrie-Attacke basierend auf einer</li> </ul>	<p>Mit der Sichelzellerkrankung einhergehende vasookklusive Schmerzkrisen und weitere für die Patienten spürbare vasookklusive Komplikationen werden als patientenrelevante Ereignisse betrachtet.</p> <p>In der Studie SUSTAIN war das Ereignis einer vasookklusiven Schmerzkrisen definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) eine akute Schmerzepisode,</li> <li>b) ohne andere Schmerzursache als ein vasookklusives Ereignis,</li> <li>c) bei der die Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung und</li> <li>d) die orale bzw. parenterale Behandlung mit Opioiden oder die parenterale Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) notwendig war.</li> </ol> <p>Alle vier Kriterien mussten zutreffen. Folgende mit vasookklusiven Krisen einhergehende Ereignisse wurden in der Studie SUSTAIN ebenfalls als</p>

<sup>6</sup> Priapismus mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlechterung der Symptomatik über das patientenindividuelle Maß hinaus im Rahmen der Nutzenbewertung von Givosiran als valide eingestuft (38, 39).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Erfassung von subklassifizierten Ereignissen wie z.B. akutes Thoraxsyndrom:</u> Vasookklusive Notfallkomplikationen wie das akute Thoraxsyndrom wurden <i>zusätzlich</i> zu sog. „unkomplizierten“ VOC, die über die Kriterien a)-d) definiert waren, als VOC erfasst. Ihre Klassifikation war unabhängig von den Kriterien a)-d).</li> <li>• <u>Beginn und Ende einer VOC:</u> Der Zeitpunkt, ab dem eine Schmerzempfindung als nicht mehr beherrschbar wahrgenommen wird, unterliegt patientenindividuellen Schwankungen (39). Zeitliche Schwankungen von wenigen Tagen wirken sich allerdings nicht auf die Erfassung des primären Endpunktes „Jährliche Rate an VOC“ aus, da hierbei ausschließlich das Auftreten einer VOC, nicht jedoch deren Beginn und Ende entscheidend ist. Auch der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zur ersten VOC“ wird durch eine mögliche Verschiebung des Beginns einer VOC durch wenige Tage nur marginal beeinflusst, da zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Auftreten der ersten VOC im Median mehrere Monate vergingen (1,38 Monate im Crizanlizumab-Arm bzw. 4,07 Monate im Placebo-Arm).</li> <li>• <u>Sozioökonomische Bedingungen:</u> Mögliche Unterschiede in den sozioökonomischen Bedingungen sind als vernachlässigbar zu betrachten, da die Behandlungskosten der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten unabhängig vom sozioökonomischen Status bzw. dem Krankversicherungsstatus durch den Auftraggeber der Studie übernommen wurden.</li> <li>• <u>2-Wochen Regel:</u> In der CRC-Charter wurden alle VOC, die innerhalb von zwei Wochen auftraten, gruppiert und als dieselbe rezidivierende VOC betrachtet. Bei der Auswertung durch das CRC wurden damit die gleichen konsistenten Regeln auf die VOC aller Patienten und Studienzentren angewendet. Die 2-Wochen Regel war kein Teil des Studienprotokolls und wurde deshalb nicht von den Prüfarzten berücksichtigt. Die unterschiedliche Vorgehensweise von CRC und Prüfarzten erklärt einen großen Teil der vom G-BA beschriebenen Diskordanz. Sowohl bei der Analyse der adjudizierten Daten als auch bei der Auswertung durch den Prüfarzt zeigten sich jedoch konsistent statistisch signifikante Vorteile für Crizanlizumab (20).</li> </ul>	<p>vasookklusive Schmerzkrise 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 Schmerzkrise im engeren Sinn, die allein über die Kriterien a) bis d) definiert waren, wurden zudem als eigene Subklassifikationen erhoben.</p> <p>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.</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Fazit: Die Validität der Erhebung VOC-assoziiertes Endpunkte ist somit als gegeben anzusehen. Die interne Validität der Studie bleibt auch deshalb garantiert, da beide Studienarme auf einer identischen Erfassung der VOC basierten.</i></p>	<p>Endpunkte zu VOC - jährliche Rate VOC</p> <p>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.</p>
<p><b>3. Die deutlich positiven Effekte von Crizanlizumab auf Reduktion bzw. Verhinderung von VOC werden nicht durch Studienabbrucher in Frage gestellt</b></p> <p>In der Kategorie „Morbidity“ zieht der G-BA die beiden Endpunkte „Jährliche Rate an VOC“ und „Zeit bis zur ersten VOC“ für die Nutzenbewertung heran. Die „Jährliche Rate an VOC“ bewertet er dabei auf Grundlage der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse PS-1 (Auswertung der primären Analyse basierend auf der Negativ-Binomial-Regression), für die sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizanlizumab zeigt (Rate Ratio: 0,65 [0,47; 0,90]; p = 0,008) (18). Zusätzlich berücksichtigt er die Ergebnisse von zwei post hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen, bei denen die jährliche Rate an VOC von Patienten mit vorzeitigem Abbruch im Crizanlizumab-Arm über eine Jump-to-Reference-Methode basierend auf Daten von Patienten im Placebo-Arm imputiert wurde (PhS-M6a bzw. PhS-M6b: Auswertung durch CRC bzw. Prüfarzt). Diese zeigen weiterhin den Vorteil von Crizanlizumab, die statistische Signifikanz wird bei Annahme dieses Worst-Case-Szenarios allerdings – wenn auch nur äußerst knapp – verfehlt (Rate Ratio: 0,74 [0,54; 1,03] bzw. 0,74 [0,52; 1,06] für PhS-M6a bzw. PhS-M6b).</p> <p><b>Adäquate Abbildung des Therapieeffekts durch die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse PS-1</b></p> <p>Bei der Bewertung des Stellenwerts dieser Analysen stellt sich zunächst die Frage nach der Ergebnissicherheit der Analyse PS-1. Die Ergebnisse dieser Analyse sieht der G-BA als potenziell hochverzerrt an. Als Begründung hierfür wird die Studienabbruchrate von rund einem Drittel genannt, wobei unklar sei, in welchem Umfang diese Abbrüche im Zusammenhang mit dem Auftreten von VOC und damit der Wirksamkeit standen. Aufschlussgebende Vergleichsdaten zu Studienabbruchern und regelhaften Studienteilnehmenden lägen nicht vor.</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse von PS-1 durch Patienten auszugehen, die die Studie vorzeitig beendet haben. Dies lässt sich wie folgt begründen:</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Wie der G-BA selbst feststellt, waren die Zahl der vorzeitigen Studienabbrüche sowie die mediane Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 2 und Tabelle 3), so dass „nicht unbedingt von einem differentiellen Informationsbias ausgegangen werden muss“ (18). Mit der Stellungnahme wird zusätzlich eine Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zum Studienabbruch vorgelegt. Diese zeigt, dass auch die Abbrüche im Zeitverlauf in beiden Studienarmen ähnlich verteilt waren und dass auch Patienten, die vorzeitig abbrachen relativ lange behandelt wurden (Abbildung 1, Tabelle 4).</p> <p>2. Die Abbruchgründe waren in beiden Studienarmen vergleichbar (Tabelle 5). Die häufigsten Abbruchgründe in beiden Armen waren „Entzug der Einverständniserklärung“ (insgesamt 13 Patienten) und „Sonstige Gründe“ (insgesamt 11 Patienten). Auch bei detaillierterer Betrachtung der zugrundeliegenden Ereignisse wurden keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen vorzeitigem Abbruch und dem Auftreten von VOC oder fehlender Wirksamkeit ersichtlich. Bei der Mehrzahl der Patienten mit Entzug der Einverständniserklärung lagen im Zeitraum vor der Studienbeendigung weder VOC noch UE vor (Tabelle 6). Als Beispiele für Abbruchgründe, die unter „Sonstige Gründe“ zusammengefasst wurden, seien Schwangerschaft (3 Patienten), Gefängnis, fehlerhafte Randomisierung, Entblindung und schwieriger venöser Zugang (jeweils 1 Patient) genannt (Tabelle 7).</p> <p>3. Studienabbrecher unterscheiden sich hinsichtlich der Baseline-Charakteristika nicht von Patienten, die die Studie planmäßig beendeten (Tabelle 8).</p> <p>In der Analyse PS-1 werden vorhandene Beobachtungszeiten auch von Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, adäquat berücksichtigt. Hier wird keine simple Annualisierung vorgenommen, sondern durch Einbezug des Logarithmus der Studiendauer als Offset-Variable in das Regressionsmodell die Anzahl der VOC anhand der Studiendauer relativiert. Die Analyse PS-1 ist deshalb uneingeschränkt geeignet, den Behandlungsvorteil durch Crizanlizumab darzulegen. Da die Abbruchraten und die Zeitpunkte der Abbrüche in beiden Armen ähnlich verteilt sind, sind auch die fehlenden Zeitintervalle, in denen keine Werte mehr vorliegen in beiden Armen vergleichbar. Auch die Abbruchgründe sind ähnlich verteilt und stehen größtenteils nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten von VOC. Daher ist der Effekt aus den vorhandenen Daten ohne das Ersetzen fehlender Daten auch mit dem hypothetischen Effekt bei</p>	<p>Studienteilnehmern, die vorzeitig die Studie abbrechen. 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.</p> <p>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</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vollständiger Beobachtung gut abgebildet. Die Ergebnisse der PS-1 bilden nach Ansicht von Novartis den tatsächlichen Effekt im vorliegenden Fall daher besser ab als Analysen, die auf der Wahl unterschiedlicher nicht überprüfbarer Annahmen von fehlenden Werten basieren.</p> <p>Tatsächlich hat das IQWiG im derzeit laufenden Nutzenbewertungsverfahren von Tafamidis die Auswertung der Rate kardiovaskulärer Hospitalisierung trotz eines vergleichbar hohen Anteils an Studienabbruchern akzeptiert, ohne von einem hohen Informationsbias auszugehen und Sensitivitätsanalysen zur Ersetzung fehlender Werte zu fordern (40).</p> <p><b>Keine valide Abbildung des Therapieeffekts von Crizanlizumab durch zu konservative Imputationsmethoden (PhS-M6a und PhS-M6b)</b></p> <p>Nach Ansicht von Novartis ist die Verwendung von Imputationen durchaus berechtigt, wenn von einem Informationsbias durch früh im Studienverlauf auftretende hohe und insbesondere zwischen den Studienarmen stark unterschiedliche Abbruchraten bzw. eine unterschiedliche Verteilung von Abbruchgründen ausgegangen werden muss. In der SUSTAIN-Studie ist dies – wie oben ausführlich dargelegt – jedoch nicht der Fall. Darüber hinaus sind die in den Sensitivitätsanalysen PhS-M6a und PhS-M6b verwendeten Imputationsverfahren für die Bewertung des Effekts von Crizanlizumab gegenüber Placebo im vorliegenden Fall zu restriktiv und auch alleine deshalb nicht dazu geeignet, potenzielle Verzerrungen zu verringern. Das Gegenteil ist der Fall, denn die Imputation auf Grundlage der Jump-to-Reference-Methode beruht auf folgender Annahme: nachdem die Person die Crizanlizumab-Behandlung vorzeitig beendet, wird ihre Verteilung für die restlichen Visiten für das Auftreten der VOC wie in der Referenzgruppe Placebo angenommen. Im Hinblick auf die Verringerung des Effekts entspricht dies einem Worst-Case-Szenario, da dies impliziert, dass die aus dem Crizanlizumab-Arm ausgeschiedenen Patienten sofort nach Behandlungsabbruch den Effekt ihrer Behandlung verlieren. Diese Annahme ist sehr restriktiv: da Crizanlizumab die P-Selektin-Funktion selbst nach einer einzelnen Infusion über mindestens 28 Tage vollständig hemmt, kann auch von einem Anhalten der Wirksamkeit nach Behandlungsabbruch über mindestens diesen Zeitraum ausgegangen werden, wobei auch am Ende dieses Intervalls kein plötzlicher Wirkungsverlust zu erwarten ist (1). Insbesondere eine Zunahme der VOC-Rate von Patienten im Crizanlizumab-Arm nach Behandlungsende um 40%, die sich aus einer</p>	<p>PhS-M6a (gemäß CRC) und PhS-M6b (gemäß Prüfarzt) keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr zeigen.</p> <p>Endpunkte zu VOC - Zeit bis zur ersten VOC</p> <p>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.</p> <p>Fazit zu VOC</p> <p>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 Studienabbruchern entstehenden Verzerrungen,</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tipping Point Analyse als Voraussetzung für den Verlust der statistischen Signifikanz ergibt (Abbildung 2), erscheint wenig plausibel.</p> <p>Tatsächlich zeigen auch die Ergebnisse einer Reihe von Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen anderen Imputationstechniken (z.B. Imputation der Werte von Studienabbrechern durch die Zahl der Krisenereignisse vor Randomisierung bzw. basierend auf der Missing-at-Random-Annahme) weiterhin einen statistisch signifikanten Vorteil von Crizanlizumab und bestätigen damit die Robustheit der primären Auswertung (Abbildung 3) (20, 41). Dementsprechend sieht auch die EMA die Wirksamkeit von Crizanlizumab basierend auf den vorgelegten Daten als belegt und die Größe des beobachteten Effekts als klinisch relevant an (24).</p> <p><b>Bestätigung der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse PS-1 durch den Vorteil von Crizanlizumab für die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten VOC</b></p> <p>Die Ergebnisse des primären Endpunktes „Jährliche Rate an VOC“ werden außerdem durch statistisch signifikante Vorteile von Crizanlizumab für die sekundären Endpunkte „Zeit bis zur ersten VOC“ bzw. „Zeit bis zur zweiten VOC“ bestätigt (HR: 0,50 [0,33; 0,74]; p = 0,001 bzw. HR: 0,53 [0,33; 0,87]; p = 0,022). Dabei stützt sowohl die Auswertung gemäß Prüfarzt als auch durch das CRC den Behandlungsvorteil durch Crizanlizumab gegenüber Placebo (Tabelle 9). Wie der G-BA feststellt, kann eine informative Zensierung von Beobachtungen aufgrund von Studienabbrechern nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Wie bereits ausführlich im Dossier dargestellt, ist eine Verzerrung durch potenziell informative Zensierung aufgrund der nahezu identischen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer, der ähnlichen Zahl der Studienabbrecher sowie der vergleichbaren Abbruchgründe jedoch als unwahrscheinlich anzusehen.</p> <p>Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten VOC“ ist der Einfluss von Studienabbrechern auch deshalb als äußerst gering anzusehen, da (basierend auf der Auswertung durch das CRC, Tabelle 9)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>insgesamt nur 9 Patienten (13,4%) bzw. 6 Patienten (9,2%) im Crizanlizumab- bzw. Placebo-Arm die Studie vor dem Auftreten der ersten VOC beendeten,</li> </ol>	<p>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</p>



**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. davon 3 Patienten (1 Patient im Crizanlizumab-Arm bzw. 2 Patienten im Placebo-Arm) bereits vor Erhalt der ersten Dosis aus der Studie ausschieden und somit ein Zusammenhang mit der Wirksamkeit der Behandlung sicher ausgeschlossen werden kann,</p> <p>3. davon weitere 4 Patienten (3 Patienten im Crizanlizumab-Arm bzw. 1 Patient im Placebo-Arm) erst sehr spät im Studienverlauf nach dem Erreichen des Plateaus in der Kaplan-Meier-Kurve zensiert wurden und ihr Einfluss auf den Behandlungseffekt deshalb als äußerst gering einzuschätzen ist (Abbildung 4) (42) und</p> <p>4. eine detaillierte Aufschlüsselung der Abbruchgründe nicht auf einen Zusammenhang mit dem Auftreten von VOC hindeutet.</p> <p>Ein potenziell verzerrender Einfluss von Studienabbruchern auf die Ergebnisse der Time-to-Event-Analyse kann somit lediglich für 5 Patienten (7,5%) bzw. 3 Patienten (4,6%) im Placebo-Arm nicht sicher ausgeschlossen werden, was insbesondere vor dem Hintergrund der deutlichen Ereignisdifferenz von nahezu 20% zwischen den Studienarmen als vernachlässigbar erscheint. Die Aussagekraft der Analysen wird zudem dadurch gestärkt, dass gegenüber dem Placebo-Arm unter Crizanlizumab-Behandlung ein wesentlich größerer Anteil an Patienten während der gesamten Behandlungsphase keine einzige VOC erlitt (Tabelle 2).</p> <p><u>Fazit:</u> Zusammenfassend lässt sich somit feststellen:</p> <p>1. Der Einfluss von Studienabbruchern ist aufgrund der vergleichbaren Abbruchraten, -zeiten und -gründe als gering einzuschätzen und die Analyse PS-1 deshalb adäquat, den Behandlungsvorteil durch Crizanlizumab für den primären Endpunkt „Jährliche Rate an VOC“ darzulegen.</p> <p>2. Die post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalyse PhS-M6 führt im vorliegenden Fall dagegen nicht zu einer validen Abbildung des Behandlungseffekts, da ein differentieller Informationsbias unwahrscheinlich ist und die Jump-to-Reference-Annahme, die von einem vollständigen Verlust des Behandlungseffekts nach Therapiebeendigung ausgeht, in der vorliegenden Situation nur wenig plausibel erscheint.</p>	<p>Anwendungsgebiet, in Übereinstimmung mit den Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren, ein hoher Stellenwert beigemessen wird.</p> <p>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.</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. <i>Die Ergebnisse der Time-to-Event-Analysen, auf die der Einfluss von Studienabbrechern vernachlässigbar ist, stützen die Ergebnisse des primären Endpunkts durch eine statistisch signifikant verlängerte Zeit bis zur ersten VOC unter Crizanlizumab.</i></p> <p><i>Aussagen zum Zusatznutzen von Crizanlizumab für die Morbiditätsendpunkte „Jährliche Rate an VOC“ sowie „Zeit bis zur ersten bzw. zweiten VOC“ sind folglich mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Basierend auf den statistisch signifikanten, klinisch relevanten Vorteilen von Crizanlizumab ergibt sich somit ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Kategorie „Morbidität“.</i></p>	
<p><b>4. Die Ergebnisse der SUSTAIN Studie belegen die gute Verträglichkeit von Crizanlizumab mit hoher Ergebnissicherheit</b></p> <p>Wie bereits einleitend erwähnt, ergaben sich aus den Ergebnissen der SUSTAIN-Studie bei den untersuchten Sicherheitsendpunkten keine Hinweise auf einen höheren Schaden durch Crizanlizumab. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich für keine der UE-Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOCs und PTs bzw. AESIs wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Lediglich für eine einzelne Systemorganklasse („Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Crizanlizumab (RR: 4,70 [1,07; 20,59]; p = 0,022), die Ereignisse waren jedoch weder schwer noch schwerwiegend und der Effekt zudem nur geringfügig und wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (43). Dementsprechend stellt auch der G-BA in seinem Bewertungsbericht fest, dass von einem weitestgehend ausgeglichenen Sicherheitsprofil von Crizanlizumab gegenüber Placebo ausgegangen werden kann (18). Allerdings bemängelt der G-BA, dass im Dossier keine Angaben über die (mediane) Beobachtungsdauer der Patienten vorlagen. Zusätzlich könne bei Studienabbrechern ein etwaiger Zusammenhang mit der Sicherheit in manchen Fällen (bspw. bei „Sonstige Gründe“ oder „Entzug der Einverständniserklärung“) nicht vollständig ausgeschlossen werden.</p> <p>Novartis ergänzt dazu folgendes:</p>	<p>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.</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse:</u> Wie der G-BA selbst feststellt, war die mediane Behandlungsdauer zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Tabelle 3) (18). Auch die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse, die neben der Behandlungsdauer von maximal 52 Wochen zusätzlich ein Follow-up bis maximal Woche 58 einschließt, war in beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch: im Median lag sie bei 405,5 Tagen bzw. 406,5 Tagen im Crizanlizumab- bzw. Placebo-Arm, der Mittelwert (<math>\pm</math> Standardabweichung) betrug 332,8 (<math>\pm</math> 128,76) Tage bzw. 338,3 (<math>\pm</math> 128,83) Tage (Tabelle 10).</li> <li>• <u>Abbruchgründe:</u> Die Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie standen nur in Einzelfällen in Zusammenhang mit sicherheitsrelevanten Ereignissen (Tabelle 5). Lediglich in 3 Fällen (4,6%) im Placebo-Arm bzw. in einem Fall (1,5%) im Crizanlizumab-Arm waren sie auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen. Eine detaillierte Analyse der Studienabbrüche aufgrund von „Sonstige Gründe“ oder „Entzug der Einverständniserklärung“ zeigt, dass diese ebenfalls überwiegend nicht im Zusammenhang mit sicherheitsrelevanten Ereignissen standen (Tabelle 6 und Tabelle 7).</li> </ul> <p><i>Fazit: Die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie belegen somit mit hoher Ergebnissicherheit die hervorragende Verträglichkeit von Crizanlizumab. Dementsprechend stellt auch die EMA fest: „Crizanlizumab has a favourable safety profile and the sole important identified risk for crizanlizumab of infusion-related reaction can be adequately addressed via routine risk minimisation measure (i.e. appropriate labelling)“ (24).</i></p>	
<p><b>5. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Wie im Dossier sowie der vorliegenden Stellungnahme ausführlich dargestellt, sind Aussagen zum Zusatznutzen von Crizanlizumab auf Basis der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie SUSTAIN aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte mit hoher Aussagesicherheit möglich. Auch eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse durch Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch ist – wie ebenfalls detailliert dargelegt – in der vorliegenden Situation äußerst unwahrscheinlich und führt deshalb nicht zu einer Einschränkung der Ergebnissicherheit.</p>	<p>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</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Grundlage der vorgelegten Nachweise ergaben sich bedeutsame Vorteile von Crizanlizumab für die Morbiditätsendpunkte „Jährliche Rate an VOC“ sowie „Zeit bis zur ersten bzw. zweiten VOC“ (Tabelle 1). Unter Crizanlizumab wird somit eine statistisch signifikante Reduktion von VOC mit der Notwendigkeit zur Behandlung in einer medizinischen Einrichtung und damit das primäre Ziel eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts erreicht. Demgegenüber stehen keinerlei Nachteile wie z. B. bei den Nebenwirkungen, aus denen sich Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Crizanlizumab ergeben würden (Tabelle 1). Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da der Vergleich in der SUSTAIN-Studie gegenüber Placebo erfolgte und somit im Vergleichsarm keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu erwarten sind.</p> <p>Die unter Crizanlizumab erreichten Vorteile bei der Morbidität sind dabei als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV zu werten, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ der Erkrankung. VOC sind eine zentrale Ursache für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität und stellen für die Patienten eine hohe Krankheitslast dar. Für die Einstufung als schwerwiegendes Krankheitssymptom sind bereits alleine die mit einer VOC einhergehenden stärksten Schmerzen ausschlaggebend. Tatsächlich war bei der Mehrzahl (78,1%) der in der Studie erfassten Ereignisse die Vorstellung in der Notaufnahme oder eine stationäre Aufnahme ins Krankenhaus sowie (in nahezu allen Fällen) der Einsatz von Opioiden notwendig. Wie auch der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung von Givosiran feststellt, können Maßnahmen wie Krankenhausaufenthalt, Notfallbehandlung und Gabe einer Notfallmedikation als Ausdruck eines schweren Verlaufs interpretiert werden (37). Dazu kommt die durch die Vasookklusion ausgelöste Organ- und Gewebeschädigung, aufgrund derer jede VOC – unabhängig vom Schweregrad der damit assoziierten Schmerzen – mit potenziell gravierenden, irreversiblen Folgeschäden verbunden ist, die die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken und ihre Lebenserwartung mindern. Auch aufgrund dessen ist eine VOC als schwerwiegendes Krankheitssymptom zu werten. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ist in der Kategorie „Morbidität“ deshalb ein beträchtlicher Zusatznutzen von Crizanlizumab gegenüber Placebo abzuleiten.</p>	<p>der im Jahr 2016 abgeschlossenen Studie wurde Crizanlizumab (+ ggf. HU) gegenüber Placebo (+ ggf. HU) verglichen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i><u>Fazit:</u> In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive Effekte, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ der Erkrankung. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, des Ziels bei der Behandlung und des Fehlens alternativer, gut verträglicher Therapieoptionen ist der <b>Zusatznutzen von Crizanlizumab</b> damit für alle Patienten im Anwendungsgebiet mit <b>hoher Aussagesicherheit als beträchtlich einzustufen.</b></i></p>	<p>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.</p> <p>Hinsichtlich der patientenberichteten Lebensqualität zeigt sich anhand der Ergebnisse zum SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p> <p>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)</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung als gering ein.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

**Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH**

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16	<p>Der G-BA merkte an, dass die Protokollversionen 2 und 3 nach Studieneinschluss des ersten Patienten (24. Juli 2013) und vor Abschluss der Rekrutierungsphase (Ende der Randomisierungsphase: Januar 2015) in Kraft traten. In dem Zusammenhang bliebe unklar, wie viele Personen jeweils von den Änderungen der Protokollversionen 2 und 3 betroffen waren, die nach Studienbeginn in Kraft traten (18).</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>In die bewertungsrelevanten Arme wurden vor Inkrafttreten der Protokollversion 2 am 07.04.2014 bereits 27 Personen randomisiert (12 Patienten im Crizanlizumab-Arm bzw. 15 Patienten im Placebo-Arm). Zwischen dem 07.04.2014 und vor Inkrafttreten von Protokollversion 3 am 26.09.2014 waren es 31 Personen (17 Patienten im Crizanlizumab-Arm bzw. 14 Patienten im Placebo-Arm) (44).</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p>In Bezug auf die Beschreibung der Langversion der Brief Pain Inventory (BPI-LF) gibt der G-BA an, dass für die Ermittlung des Scores zur „Schmerzintensität“ und zur „Beeinträchtigung durch Schmerz“ die Werte der einzelnen Items aufsummiert worden seien. Folglich würde der Score „Schmerzintensität“ einen Bereich von 0-40 und der Score „Beeinträchtigung durch Schmerz“ einen Bereich von 0-70 abdecken.</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Die Scores zur „Schmerzintensität“ und zur „Beeinträchtigung durch Schmerz“ ergeben sich typischerweise aus dem Mittelwert der einzelnen Items (45). So werden die Ergebnisse aller 4 bzw. 7 Items zu einem Index des Schmerzschweregrades (pain severity index) bzw. der Schmerzbeeinträchtigung (pain interference index) aggregiert. Dementsprechend können alle Skalen bzw. Indizes jeweils Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei 0 keinem Schmerz bzw. keiner Beeinträchtigung und 10 dem schlimmsten vorstellbaren Schmerz bzw. einer vollständigen Beeinträchtigung entspricht.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. 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.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50	<p>Der G-BA verweist auf Diskrepanzen in der Darstellung der Begleitmedikation zwischen Studienbericht und Modul 4. Bezüglich der Aufbereitung im Studienbericht kritisiert er, dass spezifische Arzneimittelangaben nicht zusammengefasst worden seien (18).</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Die im Dossier gezeigte Tabelle bezüglich der Begleitmedikation in der Studie SUSTAIN stimmt mit den Angaben in der Nachforderung der EMA überein, im Rahmen derer spezifische Arzneimittelangaben zusammengefasst dargestellt wurden (20, 46).</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
S. 64	<p>Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung an, dass gemäß den Studienunterlagen der Zeitpunkt der Randomisierung i. d. R. an Tag 1 der Behandlung stattgefunden habe. Unklar sei, ob es von dieser Regel Abweichungen gab, da den Unterlagen keine systematische Darstellung der Zeit zwischen Randomisierung und initialer Medikation zu entnehmen war (18).</p> <p>Novartis nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Die initiale Dosis der Studienmedikation wurde in beiden Armen am Tag der Randomisierung gegeben, außer bei einer Person (1,5%) im Crizanlizumab-Arm, die die initiale Dosis am Folgetag erhielt (Tabelle 11).</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

**Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens: Crizanlizumab vs. Placebo**

<b>Endpunktkategorie<sup>a</sup></b> <b>Endpunkt</b>	<b>Crizanlizumab vs. Placebo</b> <b>Geschätzte jährliche Rate bzw. mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil (%)</b> <b>Effektschätzer [95%-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Jährliche Rate an VOC gemäß CRC (PS-1)</b>	Rate: 2,43 vs. 3,75 Rate Ratio: 0,65 [0,47; 0,90] p = 0,008	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
<b>Jährliche Rate an VOC gemäß Prüfarzt</b>	Rate: 3,14 vs. 4,93 Rate Ratio: 0,64 [0,45; 0,90] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: hoch	
<b>Zeit bis zur ersten VOC gemäß CRC</b>	Median: 4,07 vs. 1,38 Monate HR: 0,50 [0,33; 0,74] p = 0,001	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
<b>Zeit bis zur ersten VOC gemäß Prüfarzt</b>	Median: 3,78 vs. 1,15 Monate HR: 0,54 [0,36; 0,81] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: hoch	
<b>Zeit bis zur zweiten VOC gemäß CRC</b>	Median: 10,32 vs. 5,09 Monate HR: 0,53 [0,33; 0,87] p = 0,022	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
<b>Zeit bis zur zweiten VOC gemäß Prüfarzt</b>	Median: 8,94 vs. 4,76 Monate HR: 0,55 [0,35; 0,87] P = 0,022 Wahrscheinlichkeit: hoch	
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Schwere UEs<sup>c</sup></b>	18,2% vs. 19,4% RR: 0,94 [0,46; 1,93] p = 0,858	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>SUEs</b>	25,8% vs. 27,4% RR: 0,94 [0,53; 1,67] p = 0,820	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>Abbrüche wegen UEs</b>	3,0% vs. 4,8% RR: 0,63 [0,11; 3,62] p = 0,595	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<b>UEs, die zum Tod führten</b>	3,0% <sup>d</sup> vs. 3,2% RR: 0,94 [0,14; 6,47] p = 0,937	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

- a Daten zur Mortalität wurden in der Studie nicht gesondert erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse dokumentiert und dementsprechend in der Kategorie „Verträglichkeit“ dargestellt (UEs, die zum Tod führten).
- b Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
- c Bewertung des Schweregrads nach der folgenden Einstufung: leicht: keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; moderat: Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; schwer: Verhinderung von Alltagsaktivitäten.
- d Keiner der beobachteten Todesfälle stand nach Einschätzung der Prüfarzte im Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

Abkürzungen: CRC, Crisis review committee; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; MW, Mittelwert; PS-1, präspezifizierte Sensitivitätsanalyse 1; RR, Risk Ratio; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VOC, vasookklusive Schmerzkrise

**Tabelle 2: Übersicht über die Zahl der Patienten, die die Studie zu verschiedenen Zeitpunkten beendeten (ITT-Population)**

**SEG101 HAQ GER**

**HAQ\_GER\_Table 1.6  
Analysis subsets  
(Population: ITT)**

	<b>5.0 mg/kg SelG1 N=67 n (%)</b>	<b>Placebo N=65 n (%)</b>
a. Patients who discontinued the study prematurely	24 ( 35.8)	24 ( 36.9)
b. Patients who discontinued the study early (did not complete 39 weeks)	19 ( 28.4)	20 ( 30.8)
c. Patients who discontinued the study prematurely without experiencing any VOC event (investigator)	8 ( 11.9)	6 ( 9.2)
d. Patients who discontinued the study prematurely without experiencing any VOC event (adjudicated)	9 ( 13.4)	6 ( 9.2)
e. Patients who discontinued the study prematurely experiencing < 2 VOC events (investigator)	13 ( 19.4)	14 ( 21.5)
f. Patients who discontinued the study prematurely experiencing < 2 VOC events (adjudicated)	15 ( 22.4)	18 ( 27.7)
g. Patients who completed the study	43 ( 64.2)	41 ( 63.1)
<b>/vob/CSEG101A/sce/sce_usa_1/pgm/eff/haq_ger_t1_06.sas@@/main/5 10MAR21:17:51</b>		<b>Final</b>

**Tabelle 3: Übersicht über die Behandlungsdauer**

**SEG101 HAQ GER**

**HAQ\_GER\_Table 1.9g**  
**Study drug exposure and compliance**  
**(Population: Patients who completed the study)**

	<b>Statistic</b>	<b>5.0 mg/kg SelG1 N = 43</b>	<b>Placebo N = 41</b>
Duration of Exposure (days)	n	43	41
	Mean (SD)	363.3 (12.74)	366.2 (11.07)
	Median	365.0	366.0
	Min, Max	309, 385	334, 396
Actual Number of Infusions	n	43	41
	Mean (SD)	13.3 (1.08)	13.6 (0.77)
	Median	14.0	14.0
	Min, Max	10, 14	11, 14
Expected Number of Infusions	n	43	41
	Mean (SD)	13.9 (0.39)	13.9 (0.26)
	Median	14.0	14.0
	Min, Max	12, 14	13, 14

	Statistic	5.0 mg/kg SelG1 N = 43	Placebo N = 41
Study Drug Compliance	n	43	41
	Mean (SD)	95.75 (6.456)	97.56 (5.204)
	Median	100.00	100.00
	Min, Max	76.9, 100.0	78.6, 100.0
<12 Infusions	n (%)	4 ( 9.3)	2 ( 4.9)
>=12 Infusions	n (%)	39 ( 90.7)	39 ( 95.1)

**Note: Duration of exposure = Date of last dose – date of first dose + 15. Interruptions and compliance are not taken into account for duration of exposure.**

**Note: The expected number of infusions will be calculated by applying the visit windows specified in the SAP to the duration of exposure. The maximum expected number of infusions is 14.**

**Note: Study drug compliance = (Actual number of infusions / Expected number of infusions)\*100.**

**Note: Percentages are calculated as (n/N)\*100.**

/vob/CSEG101A/sce/sce\_usa\_1/pgm/eff/haq\_ger\_t1\_09g.sas@@/main/1 11MAR21:11:43

Final

**Abbildung 1: Zeit bis zum Studienabbruch (ITT-Population)**

Number of subjects at risk



**Tabelle 4: Studienteilnehmende pro Zeitpunkt (ITT-Population)**

**SEG101 HAQ GER**

**HAQ\_GER\_Table 1.5**  
**Patients ongoing at each time point in the time to early discontinuation analysis**  
**(Population: ITT)**

	<b>5.0 mg/kg SelG1</b> <b>N = 67</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 65</b> <b>n (%)</b>
Patient ongoing in the time to early discontinuation analysis at:		
Day 15	64 ( 95.5)	63 ( 96.9)
Week 4	64 ( 95.5)	61 ( 93.8)
Week 8	62 ( 92.5)	58 ( 89.2)
Week 12	59 ( 88.1)	56 ( 86.2)
Week 16	57 ( 85.1)	54 ( 83.1)
Week 20	57 ( 85.1)	53 ( 81.5)
Week 24	56 ( 83.6)	52 ( 80.0)
Week 28	55 ( 82.1)	51 ( 78.5)
Week 32	54 ( 80.6)	49 ( 75.4)
Week 36	52 ( 77.6)	48 ( 73.8)
Week 40	49 ( 73.1)	48 ( 73.8)
Week 44	48 ( 71.6)	45 ( 69.2)
Week 48	45 ( 67.2)	45 ( 69.2)
Week 52	45 ( 67.2)	45 ( 69.2)
Week 56	44 ( 65.7)	42 ( 64.6)

	<b>5.0 mg/kg SelG1</b> <b>N = 67</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 65</b> <b>n (%)</b>
Week 60	4 ( 6.0)	5 ( 7.7)
Week 64	0	3 ( 4.6)
Week 68	0	1 ( 1.5)
Week 72	0	0

/vob/CSEG101A/sce/sce\_usa\_1/pgm/eff/haq\_ger\_t1\_05.sas@@/main/3 10MAR21:17:51

Final

**Tabelle 5: Gründe für vorzeitigen Studienabbruch**

	Treatment arm	
	Crizanlizumab	
	5 mg/kg N=67	Placebo N=65
Primary reason for early discontinuation, n (%)		
Adverse event	1 (1.5%)	3 (4.6%)
Death	2 (3.0%)	2 (3.1%)
Lost to follow-up	4 (6.0%)	6 (9.2%)
Non-compliance with study	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Physician decision	2 (3.0%)	2 (3.1%)
Withdrawal by patient/caregiver/legal guardian	7 (10.4%)	6 (9.2%)
Lack of efficacy	0	0
Other	7 (10.4%)	4 (6.2%)

**Tabelle 6: Detaillierte Analyse der Studienabbrüche aufgrund von „Entzug der Einverständniserklärung“**

<b>Randomized Treatment arm</b>	<b>Unique Subject Identifier</b>	<b>Novartis Comments</b>
5.0 mg/kg SelG1	102-002	Subject withdraw consent 27-May-2014 Neither the ECG results nor the Central Laboratory values suggest any clinically significant abnormalities. No AEs no VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent.
5.0 mg/kg SelG1	162-001	Subject withdraw consent 16-Apr-2015 No clinically significant abnormalities were observed in the ECG. Lab results of 05-mar-2015 shows elevated bilirubin values, consistent with hemolysis. The patient reported a VOC from 7 to 16-Apr 2015 with action taken “permanently discontinued”. The following AEs were ongoing at the time of withdrawal: pain in extremity (Start date: 03-Apr-2015; Severity: Moderate; Causality: Not Related), Arnold-Chiari Malformation (Start Date: 04-Apr-2015; Severity: Mild; Causality: Not Related) and Osteomyelitis (Start Date: 16-Apr-2015; Severity: Moderate; Causality: Possibly Related).
5.0 mg/kg SelG1	109-001	Subject withdraw consent 20-Nov-2014 No clinically significant abnormalities were found in the ECG results. Lab Results (20-Nov-2014) showed elevated high sensitivity CRP 17.29 mg/L (0 – 3 mg/L). No AEs and VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent.
5.0 mg/kg SelG1	123-005	Subject withdraw consent 27-Jan-2015 No clinically significant ECG or laboratory abnormalities were observed. No AEs were ongoing when the subject withdrew the study consent. Patient reported a VOC from 14 to 18-Dec 2014 with action taken “permanently discontinued”.
5.0 mg/kg SelG1	124-006	Subject withdraw consent 20-Mar-2014 No clinically significant abnormalities were observed in the ECG. Lab results of 12-Feb-2014 showed elevated Bilirubin values of 2.9 mg/dl (0.2 – 1.2 mg/dl), consistent with hemolysis. No AEs no VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent.
5.0 mg/kg SelG1	126-002	Subject withdraw consent 21-Jan-2014 No clinically significant laboratory or ECG abnormalities were observed in the ECG. No AEs no VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent.
5.0 mg/kg SelG1	137-003	Subject withdraw consent 29-May-2015 No clinically significant abnormalities were observed in the ECG and Lab results. No AEs no VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent
Placebo	171-001	Subject withdraw consent 07-May-2015 No clinically significant laboratory or ECG abnormalities were observed.

<b>Randomized Treatment arm</b>	<b>Unique Subject Identifier</b>	<b>Novartis Comments</b>
		During the time of withdrawal of consent no events of VOC and AE were ongoing
Placebo	102-013	<p>Subject withdraw consent 26-Jan-2015</p> <p>The subject was randomized on 26-Jan-2015, however, due to venous access issues the subject withdrew his informed consent.</p> <p>No AEs no VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent.</p> <p>Patient was never treated and not included in the safety set.</p>
Placebo	112-005	<p>Subject withdraw consent 11-Sep-2014</p> <p>No clinically significant abnormalities were observed in the ECG.</p> <p>Lab results of 10-Jul-2014 show elevated Bilirubin consistent with hemolysis and high sensitivity CRP 33.63 mg/L (0 – 3 mg/L).</p> <p>No AEs no VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent.</p>
Placebo	118-003	<p>Subject withdraw consent 10-Mar-2014</p> <p>During the time when subject withdrew informed consent, 2 VOC were ongoing (Start Date: 16-Dec-2013 and 11-Feb-2014) along with AEs like Back Pain, Arthralgia (both knees and hips), Pain in Extremity, bone marrow, oedema and bone pain.</p> <p>No clinically significant abnormalities were observed in the ECG and Lab results.</p>
Placebo	144-004	<p>Subject withdraw consent 22-Sep-2014</p> <p>No clinically significant abnormalities were observed in the ECG and Lab results.</p> <p>During the time of withdrawal of consent an AE of Bacterial Disease carrier (Severity: Moderate) was ongoing. Start Date: 30-June-2014; Severity: Moderate; Causality: Not Related</p> <p>No VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent, however, a VOC was reported from 2 to 9-Sep 2014 with action taken “permanently discontinued”.</p>
Placebo	144-008	<p>Subject withdraw consent 27-Aug-2015</p> <p>No clinically significant abnormalities were observed in the ECG and Lab results.</p> <p>During the time of withdrawal of consent and AE of dysmenorrhoea (Start Date: 09-Apr-2015; Severity: Moderate; Causality: Not Related) and allergic sinusitis (Start Date: 22-July-2015; Severity: Mild; Causality: Not related) were ongoing.</p> <p>No VOC events were ongoing when the subject withdrew the study consent.</p>

**Tabelle 7: Detaillierte Analyse der Studienabbrüche durch „Sonstige Gründe“**

<b>Randomized Treatment arm</b>	<b>Unique Subject Identifier</b>	<b>Other specify</b>
5.0 mg/kg	SELG1-00005-123-001	GOING TO BONE MARROW TRANSPLANT
5.0 mg/kg	SELG1-00005-146-002	UNBLINDING
5.0 mg/kg	SELG1-00005-146-010	PATIENT WAS HOSPITALIZED DUE TO A SCPC AT TIME OF VISIT WEEK58 WINDOW
5.0 mg/kg	SELG1-00005-150-003	PREGNANCY
5.0 mg/kg	SELG1-00005-167-001	PREGNANCY
5.0 mg/kg	SELG1-00005-168-006	DIFFICULT VENOUS ACCESS TO COMPLETE STUDY PROCEDURES
5.0 mg/kg	SELG1-00005-169-001	SUBJECT WITHDRAWN DUE TO SAE EXPERIENCED BY SUBJECT 169-002.
Placebo	SELG1-00005-104-001	PREGNANCY
Placebo	SELG1-00005-106-004	PATIENT WAS INCARCERATED SO VISIT COULD NOT BE DONE.
Placebo	SELG1-00005-150-011	SUBJECT RANDOMIZED IN ERROR <sup>1)</sup>
Placebo	SELG1-00005-173-001	PATIENT DID NOT WANT TO COME IN FOR FOLLOW UP VISIT

Source: [Study A2201-Listing 16.2.1]

<sup>1)</sup> Patient was never treated and not included in the safety set

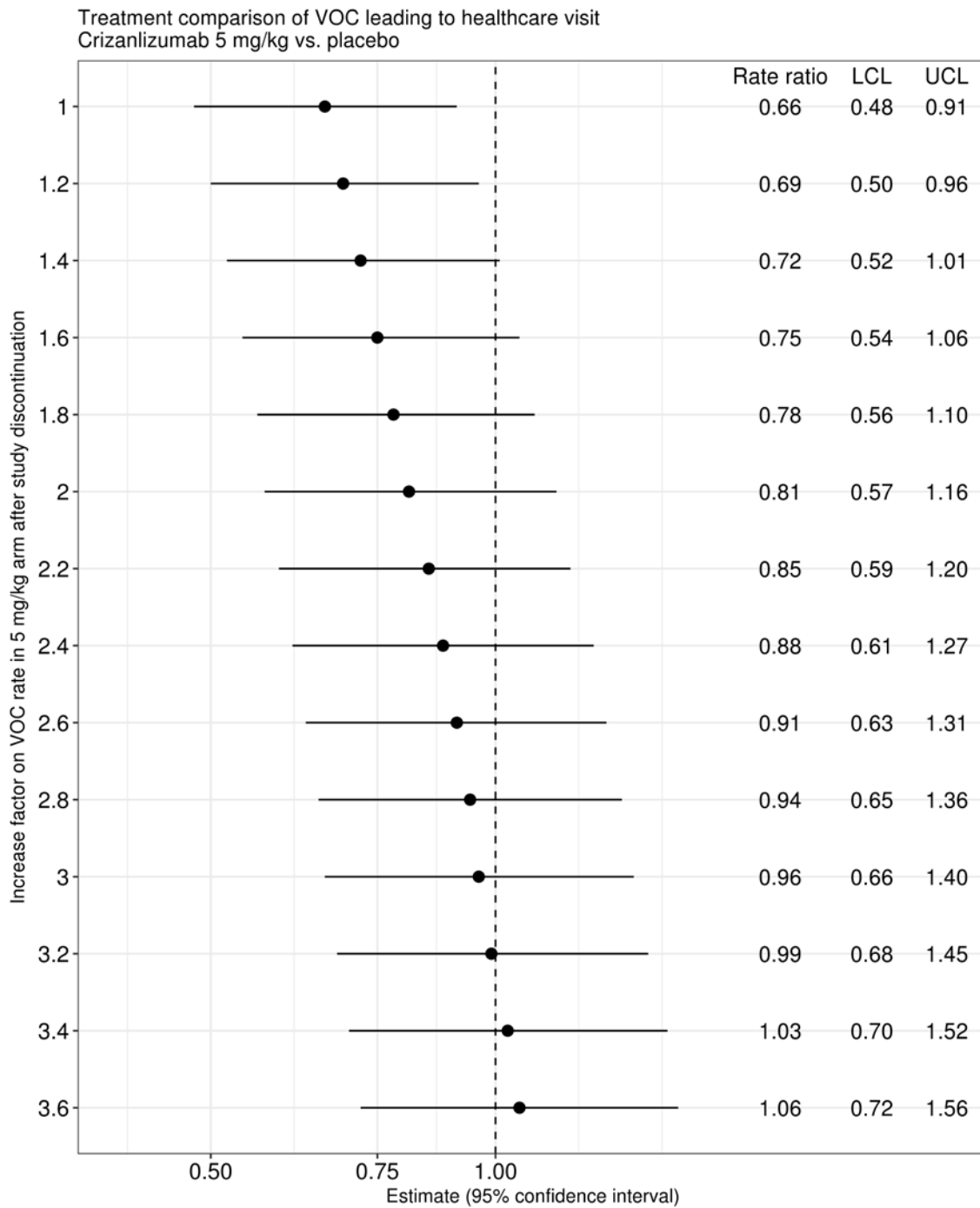
**Tabelle 8: Baseline Charakteristika der Studienpopulation (ITT-Population)**

Studie SUSTAIN	Gesamte Studienpopulation		Vorzeitiger Studienabbruch		Regelmäßige Studienbeendigung	
	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 24	Placebo N = 24	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 43	Placebo N = 41
<i>Alter (Jahre)</i>						
MW (SD)	30,9 (10,89)	29,3 (10,36)	31,4 (10,80)	26,4 (7,03)	30,7 (11,06)	31,0 (11,63)
Median (min; max)	29,0 (16; 63)	26,0 (16; 56)	32,5 (17; 62)	26,0 (18; 51)	28,0 (16; 63)	28,0 (16; 56)
<i>Geschlecht, n (%)</i>						
männlich	32 (47,8)	27 (41,5)	13 (54,2)	10 (41,7)	19 (44,2)	17 (41,5)
weiblich	35 (52,2)	38 (58,5)	11 (45,8)	14 (58,3)	24 (55,8)	24 (58,5)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>						
schwarz oder afroamerikanisch	60 (89,6)	60 (92,3)	20 (83,3)	21 (87,5)	40 (93,0)	39 (95,1)
weiß	4 (6,0)	3 (4,6)	3 (12,5)	2 (8,3)	1 (2,3)	1 (2,4)
andere	3 (4,5)	2 (3,1)	1 (4,2)	1 (4,2)	2 (4,7)	1 (2,4)
<i>BMI in kg/m<sup>2</sup>, n</i>	64	62	23	23	41	39
MW (SD)	24,32 (5,45)	23,75 (4,8)	23,98 (6,39)	23,03 (3,92)	24,51 (4,92)	24,17 (5,25)
Median (min; max)	23 (14,5; 36)	23,2 (17; 37,9)	23,40 (14,5; 35,5)	22,70 (17,5; 32,5)	23 (17,9; 36)	23,30 (17; 37,9)
<i>Sichelzellerkrankungstyp, n (%)</i>						
HbSS	47 (70,1)	47 (72,3)	16 (66,7)	20 (83,3)	31 (72,1)	27 (65,9)
HbSC	9 (13,4)	8 (12,3)	1 (4,2)	2 (8,3)	8 (18,6)	6 (14,6)
HbSβ0-Thalassämie	3 (4,5)	7 (10,8)	1 (4,2)	2 (8,3)	2 (4,7)	5 (12,2)
HbSβ+-Thalassämie	7 (10,4)	1 (1,5)	5 (20,8)	0	2 (4,7)	1 (2,4)
Anderer	1 (1,5)	2 (3,1)	1 (4,2)	0	0	2 (4,9)
<b>Stratifikationsfaktoren (separat)</b>						
<i>Begleitende HU-Therapie (gemäß IXRS), n (%)</i>						
Ja	42 (62,7)	40 (61,5)	18 (75,0)	13 (54,2)	24 (55,8)	27 (65,9)
Nein	25 (37,3)	25 (38,5)	6 (25,0)	11 (45,8)	19 (44,2)	14 (34,1)
<i>VOC während den vergangenen 12 Monaten (gemäß IXRS), n (%)</i>						
2–4	42 (62,7)	41 (63,1)	11 (45,8)	14 (58,3)	31 (72,1)	27 (65,9)
5–10	25 (37,3)	24 (36,9)	13 (54,2)	10 (41,7)	12 (27,9)	14 (34,1)

Studie SUSTAIN	Gesamte Studienpopulation		Vorzeitiger Studienabbruch		Regelmäßige Studienbeendigung	
	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 24	Placebo N = 24	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 43	Placebo N = 41
<b>Stratifizierungsfaktoren</b>						
<i>Begleitende HU-Therapie und Anzahl VOC während der vergangenen 12 Monate (gemäß IXRS), n (%)</i>						
Ja und 2–4	25 (37,3)	24 (36,9)	9 (37,5)	6 (25,0)	16 (37,2)	18 (43,9)
Ja und 5–10	17 (25,4)	16 (24,6)	9 (37,5)	7 (29,2)	8 (18,6)	9 (22,0)
Nein und 2–4	17 (25,4)	17 (26,2)	2 (8,3)	8 (33,3)	15 (34,9)	9 (22,0)
Nein und 5–10	8 (11,9)	8 (12,3)	4 (16,7)	3 (12,5)	4 (9,3)	5 (12,2)
<i>Begleitende HU-Therapie (gemäß eCRF), n (%)</i>						
Ja	43 (64,2)	40 (61,5)	18 (75,0)	12 (50,0)	25 (58,1)	28 (68,3)
Nein	24 (35,8)	25 (38,5)	6 (25,0)	12 (50,0)	18 (41,9)	13 (31,7)
<i>VOC während den vergangenen 12 Monaten (gemäß eCRF), n (%)</i>						
0–4	45 (67,2)	39 (60,0)	13 (54,2)	13 (54,2)	32 (74,4)	26 (63,4)
>=5	22 (32,8)	26 (40,0)	11 (45,8)	11 (45,8)	11 (25,6)	15 (36,6)
<i>Begleitende HU-Therapie und Anzahl VOC während der vergangenen 12 Monate (gemäß eCRF), n (%)</i>						
Ja und 0–4	28 (41,8)	23 (35,4)	10 (41,7)	6 (25,0)	18 (41,9)	17 (41,5)
Ja und >=5	15 (22,4)	17 (26,2)	8 (33,3)	6 (25,0)	7 (16,3)	11 (26,8)
Nein und 0–4	17 (25,4)	16 (24,6)	3 (12,5)	7 (29,2)	14 (32,6)	9 (22,0)
Nein und >=5	7 (10,4)	9 (13,8)	3 (12,5)	5 (20,8)	4 (9,3)	4 (9,8)
Abkürzungen: CRC, Crisis review committee; eCRF, electronic Case report form; HbSβ, Sichelzell-β-Thalassämie; HbSC, Sichelzell-HbC-Krankheit; HbSS, Homozygote Sichelzellkrankheit; HR, Hazard Ratio; HU, Hydroxyurea; IXRS, Integrated Interactive Voice/Web Response System; KI, Konfidenzintervall; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; VOC, vasookklusive Schmerzkrise						

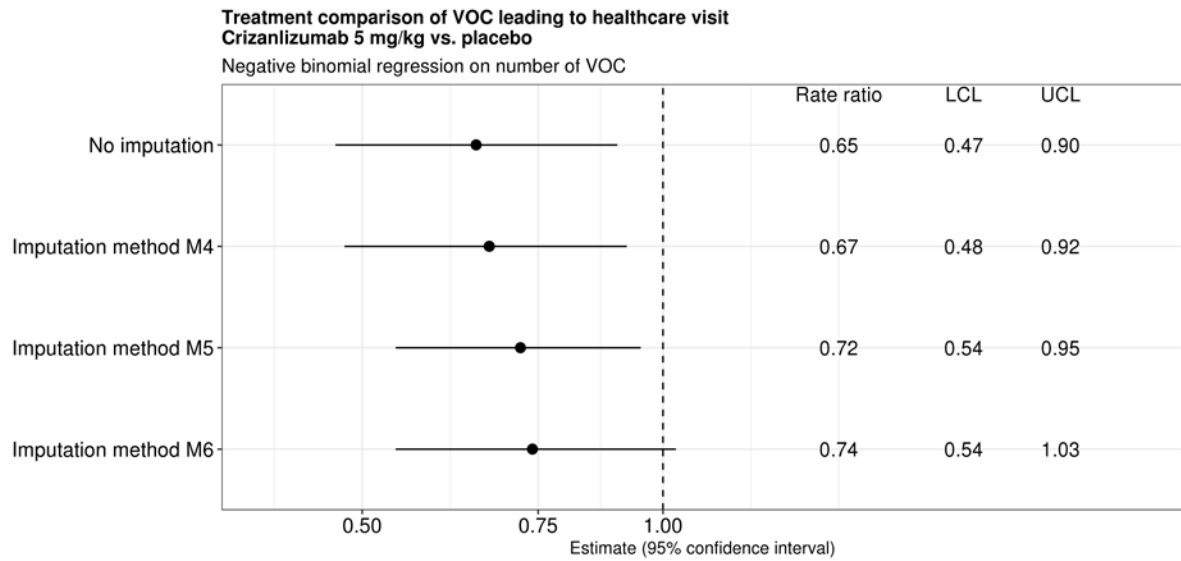


**Abbildung 2: Tipping-Point-Analyse für “Jährliche Rate an VOC“ (ITT-Population)**



Die Tipping Point Analyse wurde von der EMA nachgefordert, um die Robustheit des Schätzers zu evaluieren. Diese zeigt, dass die jährliche VOC-Rate im fehlenden Zeitraum gegenüber der Missing-at-Random-Annahme 1) für den Punktschätzer um den Faktor 3,2 steigen müsste, um Crizanlizumab nicht länger zu favorisieren und 2) um den Faktor 1,4 steigen müsste, um den statistisch signifikanten Unterschied zwischen Crizanlizumab-Behandlung und Placebo aufzuheben. Die detaillierte Methodenbeschreibung befindet sich im Anhang der „Responses to D120 List of Questions Major objections“ (41).

**Abbildung 3: Imputationsmethoden für die Negativ-Binomial-Regression der „Jährlichen Rate an VOC“ (ITT-Population)**



Der Forrest Plot zeigt die Ergebnisse der Negativ-Binomial-Regressionen „Jährliche Rate an VOC“ gemäß CRC ohne Imputation sowie die Imputationsmethoden M4, M5 und M6 im Vergleich. „No imputation“ entspricht der Analyse PS-1. Bei Imputationsmethode M4 erfolgte die Imputation der Werte von Studienabbrechern im Crizanlizumab-Arm mit möglichem Behandlungszusammenhang mittels Multipler Imputation basierend auf Jump-to-Reference (d.h. basierend auf Daten von Patienten aus dem Placebo-Arm), für Patienten im Placebo-Arm erfolgte die Ersetzung unter der Missing-at-Random-Annahme. Bei Analyse M5 wurden die Werte von Patienten mit Studienabbruch innerhalb der ersten 6 Monate durch die Zahl der Krisenereignisse vor der Randomisierung imputiert. Der Analyse M6 liegt die restriktivste Imputationsmethode zu Grunde: die Imputation der Werte von Studienabbrechern im Crizanlizumab-Arm erfolgte für alle Patienten unabhängig vom Grund für den Studienabbruch mittels Multipler Imputation basierend auf Jump-to-Reference, für Patienten im Placebo-Arm erfolgte die Ersetzung basierend auf der Missing-at-Random-Annahme.

**Tabelle 9: Time-to-Event-Analysen zur „Zeit bis zur ersten VOC“ und „Zeit bis zur zweiten VOC“, jeweils gemäß CRC und Prüfarzt**

Studie SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo HR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 66 <sup>3)</sup>	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo HR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Zeit bis zur ersten VOC<sup>4)</sup></b>	<b>VOC gemäß CRC</b>			<b>VOC gemäß Prüfarzt</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	43 (64,2)	54 (83,1)	0,50 [0,33; 0,74]; 0,001	45 (68,2)	54 (83,1)	0,54 [0,36; 0,81]; 0,005
Mediane Zeit bis zum Ereignis <sup>5)</sup> [25.; 75. Perzentil] (Monate)	4,07 [1,31; n. b.]	1,38 [0,39; 4,9]		3,78 [1,15; 10,05]	1,15 [0,39; 4,53]	
Anzahl der Zensierungen, n (%)	24 (35,8)	11 (16,9)		21 (31,8)	11 (16,9)	
Erreichen des Behandlungsendes ohne VOC, n (%)	15 (22,4)	5 (7,7)		13 (19,7)	5 (7,7)	
Studienabbruch vor erster VOC, n (%)	9 (13,4)	6 (9,2)		8 (12,1)	6 (9,2)	
Studienabbruchgründe, n (%)						
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,5)	0		1 (1,5)	0	
Tod	0	1 (1,5)		0	1 (1,5)	
Lost to Follow-up	3 (4,5) <sup>6)</sup>	3 (4,6)		3 (4,5) <sup>6)</sup>	3 (4,6)	
Fehlende Compliance	1 (1,5)	0		0	0	
Entscheidung des Arztes	0	0		0	0	
Entscheidung des Patienten	1 (1,5)	1 (1,5) <sup>6)</sup>		1 (1,5)	1 (1,5) <sup>6)</sup>	
Sonstige Gründe	3 (4,5)	1 (1,5) <sup>6)</sup>		3 (4,5)	1 (1,5) <sup>6)</sup>	
Entblindung	1 (1,5)	0		1 (1,5)	0	
Randomisierungsfehler	0	1 (1,5) <sup>6)</sup>		0	1 (1,5) <sup>6)</sup>	
Schwangerschaft	2 (3,0)	0		2 (3,0)	0	

Studie SUSTAIN	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo HR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>	Crizanlizumab 5,0 mg/kg N = 66 <sup>3)</sup>	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo HR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Zeit bis zur zweiten VOC<sup>4)</sup></b>	<b>VOC gemäß CRC</b>			<b>VOC gemäß Prüfarzt</b>		
Personen mit Ereignis, n (%)	30 (44,8)	38 (58,5)	0,53 [0,33; 0,87];	34 (51,5)	44 (67,7)	0,55 [0,35; 0,87];
Mediane Zeit bis zum Ereignis <sup>5)</sup> [25.; 75. Perzentil] (Monate)	10,32 [4,47; n. b.]	5,09 [2,96; 11,01]	0,022	8,94 [3,52; n. b.]	4,76 [2,73; 9,89]	0,022
Anzahl der Zensierungen, n (%)	37 (55,2)	27 (41,5)		32 (48,5)	21 (32,3)	
Erreichen des Behandlungsendes ohne eine zweite VOC, n (%)	22 (32,8)	9 (13,8)		19 (28,8)	7 (10,8)	
Studienabbruch < 2 VOC, n (%)	15 (22,4)	18 (27,7)		13 (8,6)	14 (21,5)	
Studienabbruchgründe, n (%)						
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,5)	2 (3,1)		1 (1,5)	1 (1,5)	
Tod	2 (3,0)	2 (3,1)		2 (3,0)	1 (1,5)	
Lost to Follow-up	3 (4,5) <sup>6)</sup>	6 (9,2)		3 (4,5) <sup>6)</sup>	6 (9,2)	
Fehlende Compliance	1 (1,5)	0		0	0	
Entscheidung des Arztes	1 (1,5)	2 (3,1)		0	1 (1,5)	
Entscheidung des Patienten	2 (3,0)	3 (4,6) <sup>6)</sup>		2 (3,0)	2 (3,1) <sup>6)</sup>	
Sonstige Gründe	5 (7,5)	3 (4,6) <sup>6)</sup>		5 (7,6)	3 (4,6) <sup>6)</sup>	
Entblindung	1 (1,5)	0		1 (1,5)	0	
Gefängnis	0	1 (1,5)		0	1 (1,5)	
Randomisierungsfehler	0	1 (1,5) <sup>6)</sup>		0	1 (1,5) <sup>6)</sup>	
Schwangerschaft	2 (3,0)	1 (1,5)		2 (3,0)	1 (1,5)	
Schwieriger venöser Zugang	1 (1,5)	0		1 (1,5)	0	
SUE eines anderen Patienten	1 (1,5)	0		1 (1,5)	0	
<sup>1)</sup> Schätzung des HR mithilfe eines Cox-Regressionsmodells mit der Anzahl der VOC im vorherigen Jahr (2–4 vs. 5–10), dem Einsatz einer begleitenden HU-Therapie (ja vs. nein) und der Behandlung als Kovariaten. <sup>2)</sup> Berechnung des p-Werts mittels Logrank-Test stratifiziert nach der Anzahl der VOC im vorherigen Jahr (2–4 vs. 5–10) und dem Einsatz einer begleitenden HU-Therapie (ja vs. nein). <sup>3)</sup> Eine Person wurde von der Analyse ausgeschlossen. Es sich um einen statistischen Ausreißer mit 37 VOC in 6 Monaten, der zudem die Einschlusskriterien nicht erfüllte, da er bereits im Jahr vor der Randomisierung 30 Schmerzkrisen erlitten hatte. <sup>4)</sup> Die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten VOC war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten bzw. zweiten 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 Zensierung 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).

<sup>5)</sup> Die Schätzung erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode.

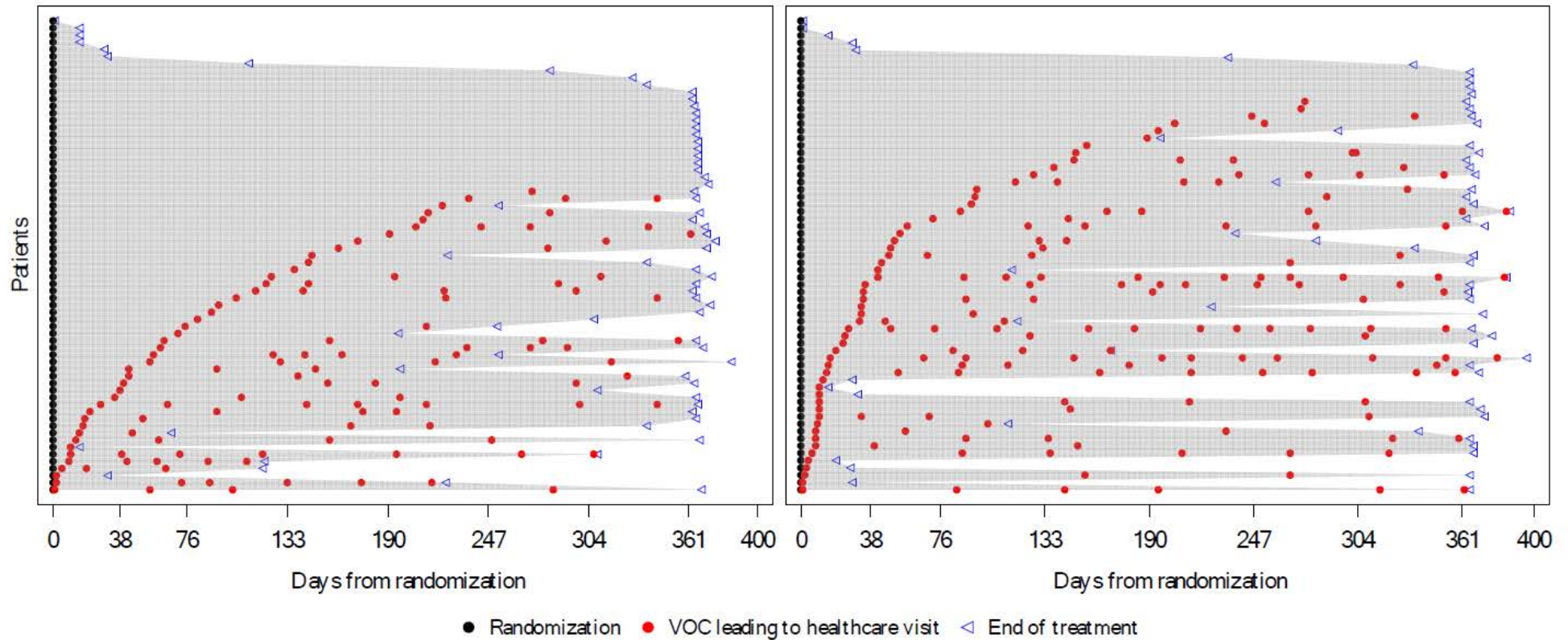
<sup>6)</sup> Jeweils eine der aufgeführten Personen wurde nie behandelt und war nicht in der Safety-Population enthalten (vergl. Tabelle 6 und Tabelle 7).

Abkürzungen: CRC, Crisis review committee; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VOC, vasookklusive Schmerzkrise

Abbildung 4: Zeit bis zur VOC mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung und Zeit bis zum Behandlungsende

Crizanlizumab 5 mg/kg (N=67)

Placebo (N=65)



X-axis: study days from randomization; Y-axis: individual patients;

**Tabelle 10: Follow-up für unerwünschte Ereignisse (ITT-Population)**

**SEG101 HAQ GER**

**HAQ\_GER\_Table 1.12  
Study follow-up  
(Population: ITT)**

<b>Statistic</b>		<b>5.0 mg/kg SelG1 N=67</b>	<b>Placebo N=65</b>
Duration of follow-up (days)	n	66	62
	Mean (SD)	332.8 (128.76)	338.3 (128.83)
	Median	405.5	406.5
	Q1, Q3	280, 409	287, 409
	Min, Max	1, 445	19, 481

**/vob/CSEG101A/sce/sce\_usa\_1/pgm/eff/haq\_ger\_t1\_12.sas@@/main/4 16MAR21:12:43**

**Final**

**Tabelle 11: Zeit zwischen Randomisierung und erster Dosis der Studienmedikation**

**SEG101 HAQ GER**

**HAQ\_GER\_Table 1.4**  
**Time between randomization and first dose of study drug**  
**(Population: Safety set)**

	<b>5.0 mg/kg SelG1</b> <b>N=66</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N=62</b> <b>n (%)</b>
Time between randomization and first dose of study drug		
Same day	65 ( 98.5)	62 (100)
1 day	1 ( 1.5)	0

**/vob/CSEG101A/sce/sce\_usa\_1/pgm/eff/haq\_ger\_t1\_04.sas@@/main/3 10MAR21:17:51**

**Final**



## Literaturverzeichnis

1. Kanter J. Crizanlizumab Anti-P-selectin monoclonal antibody Prevention of sickle-cell-related pain crises. Drug Future. 2018;43(7):489-99.
2. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. Blood. 2008;111(11):5271-81.
3. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Adakveo. Stand: Oktober 2020.
4. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet (London, England). 2010;376(9757):2018-31.
5. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. TheScientificWorldJournal. 2008;8:1295-324.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien. Sichelzellerkrankheiten. März 2021 Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
7. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Deutsches Arzteblatt international. 2011;108(31-32):532-40.
8. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH): AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“; 2. Auflage vom 2. Juli 2020. Verfügbar unter: [https://www.sichelzellerkrankheit.info/app/download/9999280585/AWMF-Leitlinie+SCD+V2\\_0.pdf?t=1594220957](https://www.sichelzellerkrankheit.info/app/download/9999280585/AWMF-Leitlinie+SCD+V2_0.pdf?t=1594220957).
9. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. Blood. 2012;120(18):3647-56.
10. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Ndu IK, Eneh CI, Mbanefo NR, Ezenwosu OU. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: current paradigm on pain management. Journal of pain research. 2018;11:3141-50.
11. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. American journal of hematology. 2005;79(1):17-25.
12. Huss-Mischler K. Sichelzellerkrankung. Der informierte @rzt. 2018;8(9):19-21.
13. Addmedica. Fachinformation Siklos 100 mg/1000 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
14. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Litalir. Stand: Februar 2021.
15. Grüters-Kieslich A. Anlage zum Antrag der KBV auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5015/2018-05-17\\_Kinder-RL\\_Einleitung-Beratungsverfahren-Bewertung-Screening-Sichelzellerkrankheit-bei-Neugeborenen\\_Antrag-Anlage.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5015/2018-05-17_Kinder-RL_Einleitung-Beratungsverfahren-Bewertung-Screening-Sichelzellerkrankheit-bei-Neugeborenen_Antrag-Anlage.pdf).
16. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. The Journal of Clinical Investigation. 2017;127(3):750-60.
17. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;4(4):CD002202.
18. 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Crizanlizumab. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4259/2021-03-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Crizanlizumab\\_D-591.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4259/2021-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Crizanlizumab_D-591.pdf).

19. Novartis Pharma GmbH. CSEG101A2202: A Phase 2, multicenter, open-label study to assess PK/PD of SEG101 (crizanlizumab), with or without hydroxyurea/hydroxycarbamide, in sickle cell patients with vaso-occlusive crisis. Clinical Study Report for Interim Analysis. 2019 Feb 25.
20. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Adakveo (crizanlizumab): Sichelzellerkrankheit. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4258/2020-11-25\\_Modul4A\\_Crizanlizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4258/2020-11-25_Modul4A_Crizanlizumab.pdf).
21. Benson JM, Therrell BL. History and Current Status of Newborn Screening for Hemoglobinopathies. *Seminars in Perinatology*. 2010;34(2):134-44.
22. Kang HA, Barner JC, Richards KM, Bhor M, Paulose J, Kutlar A. Association between Vaso-occlusive Crises and Opioid Prescriptions among Patients with Sickle Cell Disease: A Retrospective Claims-based Study. *Journal of health economics and outcomes research*. 2020;7(1):94-101.
23. Shah N, Bhor M, Xie L, Paulose J, Yuce H. Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization. *PloS one*. 2019;14(7):e0214355.
24. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Adakveo. Procedure No.: EMEA/H/C/004874/0000. 2020 Jul 23.
25. Selexys Pharmaceuticals Corporation. SelG1-00005 (SUSTAIN): A Phase II Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, 12-Month Study to Assess Safety and Efficacy of SelG1 With or Without Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease Patients with Sickle Cell-Related Pain Crises. Integrated clinical and statistical report. 2016 Oct 14.
26. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *The New England journal of medicine*. 1994;330(23):1639-44.
27. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *American journal of hematology*. 2014;89(5):530-5.
28. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016;128(10):1436-8.
29. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nourai M, et al. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica*. 2017;102(4):626-36.
30. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C, Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. 2013;128(2):110-6.
31. Wierenga KJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle-cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9257):680-3.
32. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *American journal of preventive medicine*. 2010;38(4 Suppl):S512-21.
33. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Panchar S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *British journal of haematology*. 2017;176(2):192-209.
34. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report. 2014. Verfügbar unter: [https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816\\_0.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf).

35. Kunz JB, Cario H, Grosse R, Jarisch A, Lobitz S, Kulozik AE. The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(7).
36. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R, Oevermann L, Hakimeh D, Jarisch A, et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatric blood & cancer*. 2020;67(4):e28130.
37. 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Givosiran. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Givosiran\\_D-536.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3680/2020-04-15_Nutzenbewertung-G-BA_Givosiran_D-536.pdf).
38. Alnylam Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A. Givlaari® ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. 2020. Verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3679/2020-04-15\\_Modul4A\\_Givosiran.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3679/2020-04-15_Modul4A_Givosiran.pdf).
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Givosiran (D-536), Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 24. August 2020 von 10:00 Uhr bis 11:15 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll – 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-546/2020-08-24\\_Wortprotokoll\\_Givosiran\\_D-536.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-546/2020-08-24_Wortprotokoll_Givosiran_D-536.pdf).
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1053. Tafamidis (Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4250/2021-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tafamidis\\_D-612.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4250/2021-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tafamidis_D-612.pdf).
41. Novartis Pharma GmbH. Responses to D120 List of Questions Major objections - Adakveo (Crizanlizumab), EMEA/H/C/004874. 2020 Feb 11.
42. Novartis Pharma GmbH. SEG101 (crizanlizumab). SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses). 2019.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 718. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2702/2018-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Abemaciclib-D-400.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2702/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-400.pdf).
44. Selexys Pharmaceuticals Corporation. SelG1-00005 (SUSTAIN): A Phase II Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, 12-Month Study to Assess Safety and Efficacy of SelG1 With or Without Hydroxyurea Therapy in Sickle Cell Disease Patients with Sickle Cell-Related Pain Crises. Listing 16.2.1 Disposition Population ITT. 2016 Oct 14.
45. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory: User Guide. 2009. Verfügbar unter: [https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI\\_UserGuide.pdf](https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf).
46. Novartis Pharma GmbH. Responses to D120 List of Questions Clinical Efficacy - Adakveo (Crizanlizumab), EMEA/H/C/004874. 2020 Feb 11.

## 5.2 **Stellungnahme der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**

Datum	19.03.2021
Stellungnahme zu	Crizanlizumab/ Adakveo
Stellungnahme von	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Zusammenfassung</p> <p>Crizanlizumab (Adakveo®) ist das zweite von der EMA zugelassene Medikament zur Behandlung der Sichelzellerkrankung. Es ist zugelassen 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.</p> <p>Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status den Bericht selbst erstellt. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmen (pU) und G-BA gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1 Vorschläge zum Zusatznutzen von Crizanlizumab für Patienten mit Sichelzellerkrankung und vasookklusiven Krisen ab 16 Jahren</p>				<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>		
	pU			G-BA		
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Quelle	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Quelle
<b>Vasookklusive Schmerzkrisen</b>	beträchtlich	hoch	Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4 A, Tab 4-1	signifikant positiv	Hohes oder unklares Verzerrungspotential	Nutzenbewertung vom 01.03.2021, Tab 25
<b>Sicherheit</b>	Schaden nicht belegt		Dossier zu r Nutzenbewertung, Modul 4	Kein Unterschied		Nutzenbewertung vom 01.03.2021, Tab 25

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Standard in der Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 2 Jahren mit Sichelzellerkrankung ist die Gabe von Hydroxycarbamid. Daten aus dem Register Sichelzellerkrankung der GPOH zeigen, dass Hydroxycarbamid bei etwa 90% der Patienten mit Indikation zum Einsatz kommt [1].</li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung von Crizanlizumab ist SUSTAIN, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Die Patienten wurden 1:1:1 randomisiert, um Placebo oder zwei verschiedenen hohen Dosierungen Crizanlizumab (2,5 und 5 mg/kg) zu erhalten. Der G-BA hat für die Nutzenbewertung ausschließlich den Vergleich der höheren Dosis versus Placebo herangezogen. Allerdings war ein wesentliches Ergebnis der SUSTAIN-Studie gewesen, dass die Wirksamkeit von Crizanlizumab für die Prävention vasookklusiver Krisen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung unterliegt. Da die SUSTAIN-Studie keinen Hinweis auf dosislimitierende Nebenwirkungen bietet, besteht die Möglichkeit, dass noch höhere Dosierungen einen noch größeren Vorteil bringen.</li><li>• Crizanlizumab führt zu einer Reduktion vasookklusiver Krisen um näherungsweise 50%. Dieser Effekt ist ähnlich stark wie der von Hydroxycarbamid [2] und klinisch hoch relevant. Auch wenn ein Zusatznutzen auf die Lebensqualität und auf das subjektive Schmerzerleben nicht nachgewiesen wurde, ist bei einer so deutlichen Reduktion der vasookklusiven Krisen auch von einem relevanten Effekt auf die Lebensqualität auszugehen.</li><li>• Crizanlizumab darf nicht als „Schmerzmittel“ missverstanden werden. Vasookklusive Krisen bei Sichelzellerkrankung sind nicht nur subjektiv belastend, sondern Ausdruck einer Gewebsischämie, die mittel- und langfristig zu Organschädigungen (u.a. Osteonekrosen, Ulcera cruris, Niereninsuffizienz, pulmonaler Hypertonus) führt. Aus diesem Grund ist die Frequenz vasookklusiver Krisen, neben dem Vorliegen chronischer Organschäden, der bedeutsamste Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit Sichelzellerkrankung [3]. Daher ist zu erwarten, dass die Prävention vasookklusiver Krisen das Ausmaß chronischer Organkomplikationen verzögern und Mortalität verringern kann.</li></ul>	

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• pU und G-BA kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass bei noch fehlenden Daten zur Langzeitanwendung, bislang keine Hinweise auf schwerwiegende klinisch relevante Nebenwirkungen vorliegen.</li></ul> <p>1 Einleitung</p> <p>Die Sichelzellerkrankung ist eine Hämoglobinopathie, die durch eine autosomal rezessiv vererbte Punktmutation im <math>\beta</math>-Globin-Gen verursacht wird. Das von dem mutierten <math>\beta</math>-Globin-Gen exprimierte Sichelzellerhämoglobin kann im deoxygenierten Zustand lange Polymere bilden, die den Erythrozyten eine starre Sichelform aufzwingen. Die Sichelzellen sind nicht verformbar und können das Kapillarbett obstruieren, wodurch es zu den für die Krankheit typischen vaso-okklusiven Krisen kommt. Neben der typischerweise als akute Schmerzen wahrgenommenen Vaso-okklusion ist die zweite Manifestation der Sichelzellerkrankung die Hämolyse. Die Kombination aus chronischer Hämolyse und wiederkehrender Vaso-okklusion führt zu chronischen Organschäden wie beispielsweise funktioneller Asplenie, Osteonekrosen, Niereninsuffizienz oder pulmonalem Hypertonus.</p> <p>Die wiederkehrenden, mit stärksten Schmerzen verbundenen vaso-okklusiven Krisen beeinträchtigen die Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellerkrankung ähnlich stark wie Krebserkrankungen [4, 5]. Die resultierenden Organschäden, aber auch Akutkomplikationen der Sichelzellerkrankung, verkürzen die Lebenserwartung von Patienten mit Sichelzellerkrankung um etwa zwei Jahrzehnte [6].</p> <p>2 Stand des Wissens</p> <p>Die allogene Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen (SZT) eines HLA-identischen Stammzellspenders ist derzeit die einzige allgemeine, kurative Therapie bei Patienten mit Sichelzellerkrankung. Die allogene Stammzelltransplantation wird im Kindesalter empfohlen, weil ab dem Jugendalter aufgrund der chronischen Organschäden die Komplikationen der Transplantation zunehmen. Allerdings steht nur für einen Bruchteil der Patienten ein geeigneter Stammzellspender zur Verfügung.</p>	

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Patienten mit Sichelzellerkrankung, für die kein HLA-identischer, geeigneter Stammzellspender zur Verfügung steht, ist bislang das oral verfügbare Hydroxycarbamid zur Prävention von vasookklusiven Schmerzkrisen zugelassen. Die regelmäßige Einnahme von Hydroxycarbamid kann die Häufigkeit vasookklusiver Schmerzkrisen etwa halbieren [2, 7]. Dennoch leidet ein großer Anteil der Patienten, die Hydroxycarbamid einnehmen, weiterhin unter vasookklusiven Schmerzkrisen. Die unvorhersehbar einsetzenden, heftigen, mit der Aktivität des täglichen Lebens nicht zu vereinbarenden Schmerzen sind für die Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellerkrankung bestimmend [4, 5]. Daher besteht ein großer ungedeckter Bedarf für Therapien, die vasookklusive Schmerzkrisen bei Sichelzellerkrankung verhindern und die idealerweise in Kombination mit Hydroxycarbamid eingesetzt werden können.</p> <p>Crizanlizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der durch die Blockade von P-Selektin die Interaktion von Leukozyten mit dem Gefäßendothel verringert. Dadurch wird die Passagezeit des Blutes durch das Kapillarbett verkürzt, so dass die Verzögerungszeit bis zur Polymerisierung des Sichelzellerhämoglobins weniger wahrscheinlich erreicht wird. Klinisch drückt sich diese Beschleunigung der Passage durch das Kapillarbett in einer Reduktion der Häufigkeit von vasookklusiven Krisen aus. Diese wurde in der SUSTAIN-Studie [8] nachgewiesen, deren Ergebnisse die Grundlage des Pharmazeutischen Unternehmens für die Beantragung der Zulassung von Crizanlizumab darstellen. Auf der Grundlage der SUSTAIN-Studie wurde Crizanlizumab zur Prävention vasookklusiver Krisen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung im Alter ab 16 Jahren von der FDA und der EMA zugelassen.</p> <p>3 Dossier und Bewertung von Crizanlizumab (Adakveo®)</p> <p>3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Da es für Patienten mit Sichelzellerkrankung zur Prävention vasookklusiver Krisen außer der regelmäßigen Gabe von Hydroxycarbamid keine Standardtherapie gibt, ist Placebo als Vergleich sinnvoll.</p>	



Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Crizanlizumab hatte in der SUSTAIN-Studie sowohl ohne, als auch in Kombination mit Hydroxycarbamid einen günstigen Einfluss auf die Häufigkeit vasookklusiver Schmerzkrisen und ist folglich zugelassen für den alleinigen Gebrauch oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.</p> <p>3.2 Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist SUSTAIN, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Die Studie wurde an 60 Zentren in den USA, Jamaika und Brasilien durchgeführt, europäische Zentren waren nicht beteiligt. In die Studie wurden 198 Patienten mit Sichelzellerkrankung aufgenommen. Die Randomisierung erfolgt 1:1:1 in einen Placebo-Arm und je einen Arm mit vierwöchentlicher Gabe von 2,5 mg/kg bzw. 5 mg/kg Crizanlizumab.</p> <p>3.3 Endpunkte</p> <p>3.3.1 Mortalität</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Sichelzellerkrankung ist zwar auch unter optimaler Behandlung deutlich eingeschränkt [6]. Dennoch ist das Gesamtüberleben aufgrund der zu erwartenden geringen jährlichen Sterblichkeit bezüglich der Wirksamkeit kein sinnvoller Studienendpunkt, weil es eine Beobachtung über Jahre oder gar Jahrzehnte erfordern würde.</p> <p>Bezüglich der Sicherheit ist die Mortalität ein sinnvoller Endpunkt. In der SUSTAIN-Studie starben insgesamt 5 Patienten, 2 in der Placebo-Gruppe, 2 in der Crizanlizumab 5 mg/kg-Gruppe und 1 in der Crizanlizumab 2,5 mg/kg-Gruppe.</p> <p>3.3.2 Morbidität</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war die Frequenz vasookklusiver Krisen. Da vasookklusive Schmerzkrisen für Patienten mit Sichelzellerkrankung die entscheidende und das Leben bestimmende Krankheitsmanifestation sind, ist der Endpunkt sinnvoll gewählt. Auch die Operationalisierung als akute Schmerzepisode, für die keine andere Ursache als die durch die Sichelzellerkrankung bedingte Vasookklusion feststellbar ist und die zum Arztbesuch und der Gabe von Analgetika führt, ist sinnvoll. Sie berücksichtigt zwar nicht die häufigen Schmerzereignisse, die</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen die 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</p>

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten ohne Zuhilfenahme des Gesundheitssystems in Eigenregie behandeln oder aushalten, ist aber objektiv und nachvollziehbar.</p> <p>3.3.3 Lebensqualität</p> <p>Daten zum patient-reported outcome (PRO) wurden als sekundärer Endpunkt mittels des validierten Fragebogens Brief Pain Inventory erhoben. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen bei allerdings unvollständigem Rücklauf.</p> <p>3.3.4 Nebenwirkungen</p> <p>Die Nebenwirkungen waren in der Crizanlizumab-Gruppe beider Dosierungen nicht signifikant unterschiedlich von der Placebo-Gruppe.</p> <p>4 Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA ist detailliert, er enthält keinen Vorschlag zur Quantifizierung des Zusatznutzens.</p> <p>5 Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Einführend möchten wir an dieser Stelle noch einmal auf ein semantisches Problem hinweisen: die häufig weitgehend synonyme Verwendung der Begriffe Vasookklusion, vasokklusive Krise und Schmerzkrisis ist nicht adäquat. Hier ist eine genauere Differenzierung notwendig, gerade auch, um den mutmaßlichen Zusatznutzen von Crizanlizumab zu bewerten:</p> <p>1.) Vasookklusion: Deoxygeniertes HbS polymerisiert intraerythrozytär. Dadurch verlieren die Erythrozyten ihre Flexibilität und können zu einem Verschluss von kleinsten Blutgefäßen führen. Das passiert bei jedem Patienten mit Sichelzellerkrankung immer und immer wieder. Das Ausmaß und die Dauer dieser Gefäßverschlüsse bestimmen, ob und wie stark die betroffenen Gewebe geschädigt werden. Auch kleinste, zunächst subklinische Schäden können zu einem signifikanten Organschaden kumulieren.</p>	<p>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.</p> <p>Hinsichtlich der patientenberichteten Lebensqualität zeigt sich anhand der Ergebnisse zum SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2.) Vasookklusive Krise: Führen Vasookklusionen aufgrund ihres Ausmaßes zu einem akuten klinischen Problem (Schmerzen, akutes Thoraxsyndrom, paralytischer Ileus etc.), spricht man von einer „Krise“.</p> <p>3.) Die „Schmerzkrisen“ ist die häufigste vasookklusive Krise. Sie wird als akuter Schmerz wahrgenommen, ist oft auf Extremitäten und Rücken bezogen, und durch Gewebischämie verursacht. Schmerzkrisen können, müssen aber nicht, von weiteren Organmanifestationen wie dem akuten Thoraxsyndrom begleitet oder gefolgt werden.</p> <p>Es ist also wichtig zu verstehen, dass repetitive Vasookklusionen jedweden Ausmaßes mit Gewebischämien und konsekutiven Gewebsschäden verbunden sind. Aus diesem Grunde ist das Hauptziel der Behandlung eines Patienten mit Sichelzellerkrankung, die Frequenz und das Ausmaß (Intensität, Dauer) von Vasookklusionen zu minimieren und im Idealfall vollständig zu verhindern.</p> <p>Schmerzkrisen sind für Patienten und Arzt offensichtlicher Ausdruck der Sichelzellerkrankung und der häufigste Grund für die Hospitalisierung. Sie werden auch im ambulanten Bereich von den Patienten als subjektiv am stärksten belastend empfunden. Andere Komplikationen der Erkrankung, z.B. Nieren- und Lungenschäden, werden ebenfalls durch Vasookklusionen verursacht oder mitverursacht. Obwohl Patienten sie subjektiv nicht als so relevant wahrnehmen, haben sie dennoch eine überragende Bedeutung für die Prognose. Sie sind daher zweifellos patientenrelevant, aufgrund der Progredienz über Jahre in klinischen Studien jedoch schwerer quantifizierbar als Schmerzkrisen.</p> <p>Der Nutzen von Crizanlizumab wurde in der SUSTAIN-Studie in erster Linie über die Reduktion von Schmerzkrisen gemessen. Dieser Endpunkt wurde bislang in nahezu allen Studien zur Sichelzellerkrankung verwendet, um einen krankheitsmodulierenden Effekt auf die Sichelzellerkrankung nachzuweisen. Die Reduktion von Schmerzkrisen ist nicht nur unmittelbar für die Patienten relevant, sie ist auch ein Surrogatparameter für die Reduktion der Vasookklusion insgesamt. Daher ist sehr wahrscheinlich, dass langfristig die Reduktion von Schmerzkrisen mit einer Reduktion von Organschäden und der Mortalität korreliert. Das war auch bei Hydroxycarbamid so, dessen Nutzen initial auch über die Reduktion von Schmerzkrisen definiert wurde [2, 9].</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung, die trotz einer Medikation mit Hydroxycarbamid weiterhin Schmerzkrisen erleiden, besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf für weitere Therapien, die die Häufigkeit von Schmerzkrisen und damit die Folgen der Vasookklusion insgesamt verringern.</p> <p>Crizanlizumab bietet für diese Patienten die Option, eine Verringerung von Vasookklusion und Schmerzkrisen zu erreichen. Da viele Patienten zumindest teilweise von der Einnahme von Hydroxycarbamid profitieren, ist es ganz wichtig, dass Crizanlizumab in Kombination mit Hydroxycarbamid eingesetzt werden kann. Patienten, für die Hydroxycarbamid kontraindiziert ist, haben aktuell keine anderen Therapieoptionen als Crizanlizumab.</p> <p>Der klinische Effekt von Crizanlizumab bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ab dem Alter von 16 Jahren, die in der Vorgeschichte 2-10 vasookklusiven Krisen pro Jahr erlitten hatten, ist in der SUSTAIN Studie eindeutig gewesen. Der Effekt war in einer ähnlichen Größenordnung, wie er zuvor für Hydroxycarbamid nachgewiesen wurde. Auch wenn Subgruppen zu klein für statistisch signifikante Aussagen waren, so war doch der Trend hin zu einer Besserung der vasookklusiven Krisen über die untersuchten Subgruppen konsistent.</p> <p>Der G-BA hat die Endpunkte "jährliche Rate der Krankenhaustage" und "jährliche Rate der Krankenhaustage aufgrund einer VOC" nicht als unmittelbar patientenrelevant beurteilt. Dieser Einschätzung schließen wir uns nicht an. Für Patienten mit Sichelzellerkrankung ist, genau wie für die meisten anderen Patienten, jeder Tag im Krankenhaus ein verlorener Tag. Deshalb würden wir die Reduktion von Krankenhausaufenthaltstagen für patientenrelevant halten.</p> <p>Der mit der Reduktion von Schmerzkrisen verbundene klinische Nutzen kann nicht in Euro beziffert werden. Dies ist umso mehr der Fall, als die Reduktion von vasookklusiven Krisen höchstwahrscheinlich mit einer Verlangsamung der Verschlechterung von Organschäden einhergeht.</p> <p>Wir wollen darauf aufmerksam machen, dass das Pharmazeutische Unternehmen in Modul 3A, Kapitel 3.3.4., die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht vollständig angibt. Dort</p>	

Stellungnehmer: GPOH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird angegeben, dass neben den Kosten für das Arzneimittel selbst zur Anwendung lediglich die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig sei. Diese Kosten werden mit 71 Euro je Applikation beziffert. Nicht berücksichtigt werden dabei die Kosten, die mit der Anamnese und Untersuchung des Patienten, mit der Anlage eines Venenverweilkatheters, mit der Überwachung während und mindestens 30 min nach der Infusion und mit der Chargendokumentation verbunden sind. Die Notwendigkeit einer Überwachung während und nach der Infusion ergibt sich aus der Fachinformation: „Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen zu überwachen,“. Die Fachinformation gibt Infusionsreaktionen als „häufig“ an, weswegen neben einer sorgfältigen Überwachung auch die Bereithaltung intensivmedizinischer Interventionsmöglichkeiten zu gewährleisten ist. Die mit der Applikation verbundenen Kosten für ärztliches Personal, für ärztliches Assistenzpersonal und für Infrastruktur müssen als GKV-Leistung mitberücksichtigt werden, beispielsweise als tagesklinische Pauschale.</p> <p>Zusammenfassend sehen wir einen großen, nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Anwendung von Crizanlizumab für Patienten mit Sichelzellerkrankung ab dem Alter von 16 Jahren, die trotz einer Therapie mit Hydroxycarbamid oder bei Kontraindikationen gegen Hydroxycarbamid vasookklusive Krisen erleiden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GPOH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literatur:

1. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatric blood & cancer* 2019. doi:10.1002/pbc.28130: e28130. doi:10.1002/pbc.28130
2. Charache S, Terrin ML, Moore RD et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *The New England journal of medicine* 1995; 332: 1317-1322. doi:10.1056/NEJM199505183322001
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *The New England journal of medicine* 1994; 330: 1639-1644. doi:10.1056/NEJM199406093302303
4. Panepinto JA, Pajewski NM, Foerster LM et al. The performance of the PedsQL generic core scales in children with sickle cell disease. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2008; 30: 666- 673. doi:10.1097/MPH.0b013e31817e4a44
5. McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE et al. Health related quality of life in sickle cell patients: the PiSCES project. *Health and quality of life outcomes* 2005; 3: 50. doi:10.1186/1477-7525- 3-50
6. DeBaun MR, Ghafari DL, Rodeghier M et al. Decreased median survival of adults with sickle cell disease after adjusting for left truncation bias: a pooled analysis. *Blood* 2019; 133: 615-617. doi:10.1182/blood-2018-10-880575
7. Thornburg CD, Files BA, Luo Z et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood* 2012; 120: 4304-4310. doi:10.1182/blood-2012-03-419879
8. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine* 2017; 376: 429-439. doi:10.1056/NEJMoa1611770
9. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17- year, single-center trial (LaSHS). *Blood* 2010; 115: 2354-2363. doi:10.1182/blood-2009-05-221333

*Diese Stellungnahme wurde von PD Dr. Joachim Kunz und Dr. Stephan Lobitz in Kooperation mit Prof. Dr. Holger Cario (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Hämatologie, -Onkologie & -Hämostaseologie), Prof. Dr. Andreas Kulozik (Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Pädiatrische Hämatologie, Onkologie, Immunologie und Pneumologie), Dr. Andrea Jarisch (Universitätsklinikum Frankfurt, Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation, Immunologie und Intensivmedizin), Regine Grosse (Hamburg), Dr. Lena Oevermann (Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie) und Dani Hakimeh (Charité -*

*Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie) erarbeitet.*

**Im Auftrag der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).**



### 5.3 Stellungnahme der bluebird bio (Germany) GmbH

Datum	16.03.2021
Stellungnahme zu	Crizanlizumab - 2020-12-01-D-591
Stellungnahme von	bluebird bio (Germany) GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 28.10.2020 wurde das Orphan Drug Crizanlizumab in folgenden Indikationen von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen [1].</p> <p>Entsprechend der Fachinformation kann Crizanlizumab für folgendes Anwendungsgebiet angewendet werden [2].:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <i>Adakveo wird angewendet zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit. 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.</i></li></ul> <p>Am 01.03.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Crizanlizumab (Adakveo®). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Gesundheitswesen bewertete die Patientenzahlen und Therapiekosten.</p> <p>bluebird bio nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des G-BA in der vorliegenden Zielpopulationen.</p>	
<p><u>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle Stellungnahme berechtigten Teilnehmer.</u></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des G-BA und IQWiG zu äußern und Stellung zu nehmen. Eine wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers findet statt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: bluebird bio (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung führen zu können, ist es hilfreich, dass allen Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht werden. Somit ist ein umfassender Kenntnisstand innerhalb der mündlichen Anhörung gewährleistet. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere Diskussion könnte stattfinden.</p> <p>Wir schlagen vor, dass zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld versendet werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: bluebird

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- (1) EMA, EPAR Public assessment report Crizanlizumab (2020).
- (2) Novartis Fachinformation, Adakveo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: Oktober 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>

#### 5.4 Stellungnahme der Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Datum	19. März 2021
Stellungnahme zu	Crizanlizumab/Adakveo
Stellungnahme von	Global Blood Therapeutics Germany GmbH

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30, Zeilen 25 ff.	<p>Anmerkung: In der Nutzenbewertung des G-BA wird der Endpunkt „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ bzw. die „Reduktion von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten“ nicht als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Laut der S2k-Leitlinie „Sichelzellerkrankheit“ (AWMF-Leitlinie 025/016) sind „Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten [...] ein wichtiger Pfeiler in der Behandlung von Patienten mit einer SCD“. Allerdings sind diese Transfusionen selbst mit den erhöhten Risiken „der Alloimmunisierung, der Hämosiderose und der Übertragung von Infektionen mit potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden“ [1]. Für Patienten mit einer Sichelzellerkrankheit, für die Transfusionen indiziert sind, ergibt sich damit eine ähnliche Situation wie für Patienten mit einem Kurzdarmsyndrom, die auf parenterale Ernährung angewiesen sind. In der Nutzenbewertung des G-BA zu dem Orphan Drug Teduglutid in der Indikation Kurzdarmsyndrom wurde eine Reduktion der parenteralen Ernährung als patientenrelevant eingestuft, da sie für die Patienten unmittelbar einen Gewinn an Zeit bedeutet [2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Eine Transfusionsfreiheit ist von einer bloßen Reduktion der Transfusionsmenge abzugrenzen. Eine Reduktion von Transfusionen sollte sich in den Endpunktkategorien Morbidität und der Lebensqualität widerspiegeln.</p>



Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ bzw. die „Reduktion von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten“ wird als patientenrelevant erachtet.	
S. 32, Zeile 1 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Endpunkte „Jährliche Rate der Krankenhaustage“ bzw. „Jährliche Rate der Krankenhaustage aufgrund einer VOC“ werden nicht als patientenrelevant erachtet. In der Nutzenbewertung führen die Autoren aus, dass „vorrangig [...] davon ausgegangen [wird], dass sich etwaige Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus der Verkürzung der Krankheitsdauer ergeben, in anderen, patientenrelevanten Endpunkten, wie z. B. hinsichtlich der Krankheitssymptome, Lebensqualität oder Nebenwirkungen, widerspiegeln sollten“.</p> <p>Dies würde eine grundsätzlich neue Würdigung krankheitsbedingter Krankenhaustage bedeuten, die bisher vom G-BA aus guten Gründen als patientenrelevant anerkannt wurden. Krankenhaustage sind nicht in erster Linie Surrogatparameter für die Inzidenz und Schwere von Krankheitssymptomen und Nebenwirkungen, sondern bedeuten für den Patienten unmittelbar zusätzliche gesundheitliche Risiken und einen Verlust an Zeit. Im Fall von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, hat der G-BA</p>	Die Liegedauer/Verweildauer im Krankenhaus im Allgemeinen wird nicht als patientenrelevant erachtet, da diese durch regionale Unterschiede stark variieren kann. Vorteile einer Verkürzung der Hospitalisierungsdauer sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten (Morbidity/ Lebensqualität) widerspiegeln.

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hospitalisierung als patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität anerkannt [3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sowohl der Endpunkt „Jährliche Rate der Krankenhaustage“, d. h. die annualisierte Rate der Verweildauer im Krankenhaus im Allgemeinen, als auch die Post-hoc-Analyse zum Endpunkt „Jährliche Rate der Krankenhaustage aufgrund einer VOC“ werden als patientenrelevant erachtet.</p>	

## Literaturverzeichnis

[1] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“, 2. Auflage vom 2. Juli 2020, verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-016.html>, Zugriff am 17.03.2021

[2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Teduglutid, 19.02.2015, verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3118/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Teduglutid\\_2014-09-01-D-130\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3118/2015-02-19_AM-RL-XII_Teduglutid_2014-09-01-D-130_TrG.pdf), Zugriff am 17.03.2021

[3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (β-Thalassämie), 21.01.2021, verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Luspatercept\\_D-560\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4661/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-560_BAnz.pdf) Zugriff am 17.03.2021

## 5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	22. März 2021
Stellungnahme zu	Crizanlizumab (Adakveo®)
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Crizanlizumab (Piqray®) ist das erste Verfahren für ein neues Arzneimittel bei der Sichelzellerkrankung. Crizanlizumab ist zugelassen bei Patienten <math>\geq 16</math> Jahren zur Prävention rezidivierender vasookklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankung. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens</b></p> <table border="1" data-bbox="163 762 1261 962"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>hohe Aussagesicherheit</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf die früher übliche Bezeichnung Sichelzellanämie sollte entsprechend der internationalen Nomenklatur verzichtet werden, da erstens nicht alle Formen der Sichelzellerkrankung mit einer Anämie einhergehen und zweitens nicht die Anämie, sondern die Hämolyse und die durch Gefäßverschluss bedingten Krisen und deren Folgen das Krankheitsgeschehen bei weitem dominieren.</li> <li>• Standard in Prävention von rezidivierenden, vasookklusiven Schmerzkrisen ist Hydroxycarbamid.</li> </ul>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	hohe Aussagesicherheit	-	-	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	beträchtlich	hohe Aussagesicherheit	-	-														

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist SUSTAIN, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit 132 Patienten.</li><li>• Crizanlizumab führte zur signifikanten Reduktion der Rate vasookklusiver Krisen (VOC) von 2,98/Jahr im Placebo-Arm auf 1,6/Jahr im Verum-Arm (<math>p=0,01</math>) und zu einer Senkung der Krankenhaustage mit 6,87 vs 4,00 Tage (n.s.).</li></ul> <p>Die Sichelzellerkrankung ist eine sehr morbiditätsträchtige Erkrankung mit hohem ungedecktem, medizinischem Bedarf. Crizanlizumab ist eine wirksame Option zur Prävention von VOC bei Patienten unter Therapie mit Hydroxyurea oder bei Patienten die aufgrund von Nebenwirkungen keine Therapie mit Hydroxyurea erhalten können.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Der Begriff Sichelzellerkrankung umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch das Hämoglobin S - allein oder in Kombination mit einer anderen <math>\beta</math>-Globin-Mutation - verursacht werden [1, 2].</p> <p>Die Sichelzellerkrankung ist in Deutschland eine seltene Erkrankung. Inzidenz und Prävalenz haben aber in den letzten Jahren durch die Migration deutlich zugenommen. In Deutschland lebten 2017 schätzungsweise mindestens 3000 Kinder und Erwachsene mit Sichelzellerkrankungen [3].</p> <p>Die Prognose von Patienten mit Sichelzellerkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten langsam verbessert. In Ländern mit Neugeborenen-Screening erreichen heute 85 bis 90% aller Kinder mit Sichelzellerkrankungen das Erwachsenenalter [4]. Idealerweise wird die Diagnose durch das Neonatal-Screening gestellt, das in Deutschland 2021 eingeführt werden soll. Bisher wird die Diagnose meist aufgrund erster Symptome oder zufällig in der Kindheit gestellt. Bei asymptomatischem Krankheitsverlauf oder bei Immigranten aus Ländern mit ungenügendem medizinischem Standard kann sich die Diagnosestellung bis ins Erwachsenenalter verzögern.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Das Krankheitsbild bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wird von akuten Komplikationen und von zunehmenden, chronischen Organschäden bestimmt. Besonders relevant sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Akute Schmerzkrisen charakterisieren die Sichelzellkrankheit. Sie sind der Grund für 90% der stationären Aufnahmen dieser Patienten. Schmerzkrisen sind das Resultat von Gefäßverschlüssen im blutbildenden Knochenmark, die durch eine komplexe Interaktion von Adhäsion der verformten Erythrozyten, aber auch der Granulozyten und Thrombozyten an das Endothel und daraus resultierender Endothel-Läsion mit Inflammation entstehen. Die resultierende ischämische Reperfusionläsion und der oxydative Stress unterhalten die Schmerzen. Zur Analgesie bei Schmerzkrisen hat sich das 3-Stufen-Schema der WHO bewährt.</li><li>- Das Akute Thorax-Syndrom (ATS) ist eine pulmonale Komplikation bei Sichelzellpatienten, welche die häufigste Todesursache darstellt [5]. Es ist gekennzeichnet durch meist beidseitige Thoraxschmerzen, Fieber, Tachypnoe, Hypoxie, Husten und eine neu aufgetretene Verschattung im Röntgenbild, häufig sichtbar erst nach dem Auftreten respiratorischer Symptome. Zu den möglichen Auslösern gehören Infekte, überwiegend durch Viren oder Mycobakterien ausgelöst, seltener durch andere Bakterien, Lungeninfarkte und Fettembolien. Bei bis zu 40% der Patienten findet sich kein Auslöser. Nahezu 50% der Patienten stellen sich primär aus einem anderen Grund vor, überwiegend im Rahmen von vaso-okklusiven Krisen.</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>- Bei Jugendlichen und Erwachsenen stehen mit zunehmendem Lebensalter zusätzlich zu akuten Ereignissen chronische Organschäden im Vordergrund [6]. Milzsequestrationen können, wenn auch selten, bei compound heterozygoten Sichelzellpatienten noch bis ins Erwachsenenalter vorkommen. Das ATS hat im Erwachsenenalter eine hohe Mortalität [7]. Akute ZNS-Ereignisse manifestieren sich bei Erwachsenen meist als intrazerebrale Blutungen, selten als Infarkte. Priapismus ist ein Problem vor allem bei Jugendlichen und Erwachsenen. Auf Grund der funktionellen Asplenie, die sich früher (HbSS; HbS <math>\beta^0</math> Thalassämie, HbSD, HbSOArab) oder später (HbSC, HbS <math>\beta^+</math> Thalassämie, HbSLepore, HbSE) bei allen Sichelzellpatienten einstellt, besteht lebenslang ein hohes Risiko für das Auftreten einer Sepsis.</p> <p>Die Behandlung von vasookklusiven Krisen ist symptomatisch. Therapiestrategien zur Linderung oder Vermeidung von Komplikationen bei Patienten mit Sichelzellkrankheiten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Allogene Stammzelltransplantation</li><li>- Transfusionen (Einfach-/Austauschtransfusion), Aderlass;</li><li>- L-Glutamin: ein Zulassungsantrag bei der EMA wurde im September 2019 zurückgezogen</li><li>- Hydroxycarbamid: HU wurde in den 90er Jahren zunächst bei Sichelzellpatienten mit häufigen und schweren Schmerzkrisen und nach dem ersten ATS eingesetzt, seit 2014 wird es in vielen Leitlinien allen Patienten mit HbSS, HbS-<math>\beta^0</math> -Thalassämie, HbSD und HbSOArab ab dem 9. Lebensmonat empfohlen. Es reduziert bei ca. 70% der Patienten Schmerzkrisen und ATS und wirkt sich außerdem positiv auf die Nierenfunktion aus [8].</li></ul> <p>Neue Ansätze sind:</p>	



Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Steigerung der Sauerstoffaffinität von HbS: Voxelotor führte in einer Phase-III-Studie zum Anstieg des Hämoglobins und zur Reduktion der Hämolyse [9]. Es wurde im November 2019 von der FDA zugelassen.</li> <li>- Thrombozytenaggregationshemmer: Ticagrelor wird in einer Phase-III-Studie getestet.</li> <li>- Derzeit sind mehrere gentherapeutische Ansätze in Erprobung. Zum einen wird versucht, über lentivirale Vektoren ein funktionsfähiges <math>\beta</math>-Globin-Gen in die Stammzellen einzuschleusen, zum anderen wird mittels Geneditierung (CRISPR/Cas9) versucht, die HbF-Produktion zu steigern [10, 11]. Die Studie von Bluebird Bio mit Lentiglobin wurde im Februar 2021 nach dem Auftreten von MDS/AML bei 3 Patienten unterbrochen.</li> <li>- Adhäsionshemmer: Zu dieser Substanzklasse gehört Crizanlizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen P-Selektin.</li> </ul> <p>Ergebnisse randomisierter Studien mit Crizanlizumab sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Crizanlizumab bei der Sichelzellkrankheit</b></p> <table border="1" data-bbox="165 1054 1258 1324"> <thead> <tr> <th>Studie<sup>1</sup></th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Schmerzkrisen</th> <th>vasookklusive Schmerzkrisen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SUSTAIN [12],</td> <td>rezidivierende Schmerzkrisen, Therapie mit Hydroxycarbamid (HU)</td> <td>Placebo</td> <td>Crizanlizumab</td> <td>132</td> <td>179 vs 121</td> <td>2,98 vs 1,63<sup>2</sup> p = 0,010</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Patient*innen; <sup>2</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe;</p>	Studie <sup>1</sup>	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Schmerzkrisen	vasookklusive Schmerzkrisen	SUSTAIN [12],	rezidivierende Schmerzkrisen, Therapie mit Hydroxycarbamid (HU)	Placebo	Crizanlizumab	132	179 vs 121	2,98 vs 1,63 <sup>2</sup> p = 0,010	
Studie <sup>1</sup>	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Schmerzkrisen	vasookklusive Schmerzkrisen									
SUSTAIN [12],	rezidivierende Schmerzkrisen, Therapie mit Hydroxycarbamid (HU)	Placebo	Crizanlizumab	132	179 vs 121	2,98 vs 1,63 <sup>2</sup> p = 0,010									

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Crizanlizumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Eine ZVT wurde entsprechend dem Status als Orphan Drug nicht festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist Best Supportive Care. Diese wurde in beiden Armen umgesetzt.</p>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SUSTAIN zum Vergleich von Crizanlizumab versus Placebo. Aufgenommen wurden Patienten im Alter von 16-65 Jahren. Die Studie war dreiarmig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo</li> <li>- Crizanlizumab 2,5 mg / kg KG</li> <li>- Crizanlizumab 5 mg / kg KG</li> </ul> <p>Die Zulassung von Crizanlizumab erfolgte für die Dosierung von 5 mg. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [12].</p>	<p>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.</p> <p>Zum Gesamtüberleben wurden zwei Todesfälle in jedem Studienarm deskriptiv berichtet, die im</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist kein relevanter Parameter bei der Behandlung oder Prävention von Schmerzkrisen. In beiden Studienarmen starben je 2 Patienten.</p>	<p>Rahmen der Erhebung der UE dokumentiert wurden. Effektschätzungen liegen nicht vor, sodass die vorliegenden Daten keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>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</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Schmerzkrisen / Hospitalisation</b></p> <p>Die Rate vasookklusiver Schmerzkrisen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie war definiert als eine akute Schmerzepisode ohne andere Schmerzursache, bei der die Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung sowie die Behandlung mit Opioiden oder die parenterale Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika notwendig war. Akutes Thorasyndrom, Lebersequestration, Milzsequestration und Priapismus mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung wurden ebenfalls als vasookklusive Schmerzkrisen gewertet.</p> <p>Die jährliche Rate an Schmerzkrisen wurde durch die Behandlung mit Crizanlizumab signifikant reduziert, siehe Tabelle 2.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe des generischen Fragebogens SF-36v2 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p>	<p>wird das Ausmaß des Effektes als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe Verbesserung bewertet.</p> <p>Hinsichtlich der patientenberichteten Lebensqualität zeigt sich anhand der Ergebnisse zum SF-36 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten gleich häufig im Crizanlizumab- und im Kontroll-Arm auf: <b>26 vs 27%</b>. Nebenwirkungen, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Fieber und Influenza.</p>	<p>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.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Als positiver Effekt wird die Reduktion der Rate jährlicher vasookklusiver Krisen dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Sichelzellerkrankung ist eine hereditäre Erkrankung mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf. Die zahlreichen, rezidivierenden, vasookklusiven Krisen sind mit einer kurzfristigen und auch langfristigen Morbidität assoziiert. Typische Langzeitfolgen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chronische Glomerulonephritis/Sklerose und Nierenversagen</li> <li>• chronische pulmonale Insuffizienz mit pulmonaler Hypertonie</li> <li>• chronische Hepatopathie, Leberzirrhose</li> <li>• aseptische Knochennekrosen (Hüftkopf, Humeruskopf)</li> <li>• Osteopenie/Osteoporose</li> <li>• Deckplatten-Einbrüche der Wirbelkörper</li> <li>• proliferative Retinopathie (vor allem bei HbSC)</li> <li>• Hörverlust (HbSC)</li> <li>• Unterschenkel-Ulzera</li> <li>• Thromboembolien</li> <li>• stumme ZNS-Infarkte, die zu neuro-psychiatrischen Auffälligkeiten führen können</li> <li>• Knochenmarkinsuffizienz nach ausgedehnten Marknekrosen</li> <li>• Myokardfibrose</li> <li>• evtl. Eisenüberladung und endokrine Ausfälle bei Patient*innen auf chronischer Transfusionsprogramm ohne Chelattherapie</li> </ul>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Standard der Therapie ist Hydroxycarbamid. Allerdings ist auch diese, sorgfältig und patientenadaptiert durchgeführte Therapie nicht imstande, Schmerzkrisen vollständig zu verhindern.</p> <p>Crizanlizumab ist das erste neue Arzneimittel, das die Rate vasookklusiver Krisen signifikant reduziert. Es ist geeignet für Sichelzell-Patient*innen mit rezidivierenden, komplikationsträchtigen Krisen und guter Compliance. Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. Die in den Studien berichteten, schweren unerwünschten Ereignisse waren vor allem auf die Grundkrankheit zurückzuführen. Entsprechend war die Häufigkeit in den beiden Studienarmen gleich.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)



## Literaturverzeichnis

1. Sichelzellkrankheit. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2021.  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>
2. Sichelzellkrankheit. S2k Leitlinie der AWMF, Status Juli 2020.  
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>
3. Kunz, J: Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatric blood & cancer* 67:e28130, 2020. [DOI:10.1002/pbc.28130](https://doi.org/10.1002/pbc.28130)
4. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR: Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 115,3447-3452, 2010. [DOI:10.1182/blood-2009-07-233700](https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-233700)
5. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, et al.: Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol* 169:492-505, 2015.  
[DOI:10.1111/bjh.13348](https://doi.org/10.1111/bjh.13348)
6. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC: Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine* 376, 1561-1573, 2017. [DOI:10.1056/NEJMra1510865](https://doi.org/10.1056/NEJMra1510865)
7. Thein SL, Howard J: How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood* 132:1750-1760, 2018. [DOI:10.1182/blood-2018-03-818161](https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-818161)
8. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al.: Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 181:460-475, 2018. [DOI:10.1111/bjh.15235](https://doi.org/10.1111/bjh.15235)
9. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.: A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 381:509-519, 2019. [DOI:10.1056/NEJMoa1903212](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903212)
10. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF.: Gene therapy for sickle cell disease: An update. *Cytotherapy* 20:899-910, 2018. [DOI:10.1016/j.jcyt.2018.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.04.003)
11. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A, et al.: Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human  $\beta$ -globin locus. *Blood* 131:1960-1973, 2018. [DOI:10.1182/blood-2017-10-811505](https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-811505)
12. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al.: Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 376:429-439, 2017. [DOI:10.1056/NEJMoa1611770](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611770)

## 5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Crizanlizumab (Adakveo®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine Nutzenbewertung zum Orphan Drug Crizanlizumab (Adakveo®) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Crizanlizumab ist zugelassen 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.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle positive Effekte beim Morbiditätsendpunkt "vasookklusive Schmerzkrisen".</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
<p><b>Berücksichtigung von Responder-Analysen: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes</b></p> <p>Festzustellen ist, dass die G-BA-Geschäftsstelle die Ergebnisse zur Lebensqualität nicht berücksichtigt. Die Geschäftsstelle wendet dabei die neue Methodik zu den Anforderungen an die Responseschwellen gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 an.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut schlägt dabei einen neuen Bewertungsansatz vor, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden.</p> <p>Dies Anwendung dieser Methodik erscheint dabei nicht sachgerecht, da die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA nach eigener Aussage nicht abgeschlossen ist (tragende Gründe zum Verfahren Secukinumab vom 18. Februar 2021).</p> <p>Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 kritisiert (1). Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G BA ausführlich dargelegt (2).</p> <p>Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist (2):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt.</li><li>• Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren.</li><li>• Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die</li></ul>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern.</li></ul> <p>Der vfa empfiehlt deshalb (2):</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“</li></ol> <p>Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien</li></ol> <p>Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten erst dann ge-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben.</p> <p>3. Verfahrenskonsistenz</p> <p>Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

# Mündliche Anhörung



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Crizanlizumab (D-591)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. April 2021  
von 10:00 Uhr bis 11:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Michels  
Herr Dr. Stemmer  
Herr Jeratsch  
Herr Feuerbach

Angemeldete Teilnehmer der Firma **bluebird bio (Germany) GmbH**:

Herr Dr. Hartrampf  
Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Global Blood Therapeutics Germany GmbH**:

Herr Prof. Dr. Franzen  
Herr Temme

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Dr. Kunz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Dr. Hoferer  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist 10 Uhr; dann können wir beginnen. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel, Fortsetzung der mündlichen Anhörungen. Wir hatten gestern schon einen Anhörungsmarathon und beginnen heute mit Crizanlizumab zur Anwendung bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung, Monotherapie oder Kombination mit HU. Wir haben es mit einem Orphan zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. März dieses Jahres. Hierzu haben wir Stellungnahmen erhalten von Novartis Pharma GmbH, also vom pharmazeutischen Unternehmer, dann von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, von Bluebird bio Germany, von Global Blood Therapeutics Germany GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Novartis Pharma, müssten anwesend sein Frau Dr. Michels, Herr Dr. Stemmer, Herr Jeratsch und Herr Feuerbach, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Frau Hoferer, Herr Franzen nicht; okay, dann für bluebird Herr Dr. Hartrampf und Frau Dr. Rancea, Herr Dr. Kunz für Global Blood.

**Herr Dr. Kunz:** Ich bin hier, aber ich bin für nicht für Global hier, ich bin für die GPOH da.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das korrekt, für die GPOH?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann sind Sie in die falsche Reihe gerutscht. – Dann ist Herr Kunz für die GPOH hier, Herr Temme für Global Blood sowie Herr Rasch vom vfa. Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und dann machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zu einer kurzen Einleitung. Ich möchte Ihnen zuerst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Frau Michels vertritt bei uns die Medizin, Herr Feuerbach ist für das Dossier verantwortlich, und Herr Jeratsch ist HTA-Statistiker.

Crizanlizumab wird zur Prävention vasookklusiver Schmerzkrisen bei der Sichelzellerkrankung verwendet. Vasookklusive Schmerzkrisen sind äußerst schmerzhaft und teilweise lebensbedrohliche Gefäßverschlüsse. Als einziges Arzneimittel war bisher Hydroxyurea zugelassen. Es hat aber nur eine begrenzte Wirksamkeit und teils gravierende Nebenwirkungen. Crizanlizumab wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie mit Placebo verglichen. Unter Crizanlizumab traten signifikant weniger Schmerzkrisen auf. Die jährliche Rate von Schmerzkrisen wurde annähernd halbiert. Auch die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Schmerzkrise zeigte signifikante Vorteile für Crizanlizumab. Die Zeit bis zur ersten Schmerzkrise wurde nahezu um das Dreifache, die Zeit bis zur zweiten Schmerzkrise auf mehr als das Doppelte verlängert. Auch der Anteil der Patienten, die die Studie ohne eine einzige

Schmerzkrisen abschlossen, war signifikant höher. Crizanlizumab hatte auch nicht mehr Nebenwirkungen als Placebo. Der G-BA attestierte in seinem Bericht Crizanlizumab statistisch signifikante Vorteile für die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen und auch für die Zeit bis zur ersten Schmerzkrise. In seinem Bericht diskutiert der G-BA mehrere mögliche Limitationen der Studie. Dies sind insbesondere ein potenziell hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Endpunktebene, der Einfluss von Studienabbrechern. Auf diese beiden Punkte möchte ich im Folgenden kurz eingehen.

Zu Punkt eins, der Aussagekraft der SUSTAIN-Studie: Für die Studie sieht der G-BA ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Hierzu möchten wir erklären: In Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll wurden keine Interimsanalysen zur Wirksamkeit durchgeführt. Der Satz im Studienbericht, der Interimsanalysen vermuten ließ, war dort leider falsch zugeordnet und somit missverständlich. Bei den Baselinecharakteristika fehlten dem G-BA Angaben zur Krankheitsschwere, insbesondere zur Zeit seit Diagnose. Die Angaben zur Krankheitsschwere liegen als umfangreiche Informationen zu Krankheitsform, Anzahl der Schmerzkrisen und zum Einsatz von Hydroxyurea vor. Die Sichelzellerkrankung ist eine genetische Krankheit. Die Studie, die wir hier betrachten, wurde vor allem in den USA durchgeführt. Dort wird im Rahmen der Früherkennung bei Neugeborenen die Sichelzellerkrankung regelhaft diagnostiziert. Angaben zur Zeit seit Diagnose sind daher nur bedingt sinnvoll.

Der G-BA kritisiert weiterhin das Fehlen einer Begründung für Abweichungen gegenüber der Planung hinsichtlich Studienzahlen, Patientenzahlen und einzelner Studienzentren. Die in der Planung angegebenen Zahlen sind Schätzungen, keine verbindlichen Vorgaben. Für die Studien liegen Schätzungen und tatsächliche Zahlen dicht beieinander. Durch derartige Abweichungen werden weder die Studienintegrität noch die Interpretation der Ergebnisse beeinflusst. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und die Aussagekraft der Studie als hoch einzustufen.

Zum zweiten Punkt, dem Einfluss von Studienabbrechern auf Endpunktebene: Die jährliche Rate der Schmerzkrisen bewertet der G-BA auf Grundlage von drei Sensitivitätsanalysen, einer präspezifizierten und zwei post-hoc durchgeführten Analysen. Dabei zeigt die präspezifizierte einen statistisch signifikanten Vorteil für Crizanlizumab. Dieses Ergebnis sieht der G-BA jedenfalls als potenziell verzerrt an. Als Begründung wird die Abbruchrate von rund einem Drittel genannt, wobei unklar sei, ob die Abbrüche im Zusammenhang mit der Wirksamkeit standen. Neu vorgelegte Analysen zeigten, dass der Einfluss von Studienabbrechern aufgrund vergleichbarer Abbruchraten, Zeiten und Gründe gering ist. Die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse ist somit uneingeschränkt geeignet, den Behandlungsvorteil zu belegen.

Die post-hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen müssen daher nicht herangezogen werden. Ihnen liegt zudem eine falsche Annahme zugrunde. Sie gehen davon aus, dass im Crizanlizumab-Arm ausgeschiedene Patienten sofort nach Abbruch der Behandlung jeden Behandlungseffekt verlieren. Crizanlizumab wirkt jedoch bereits nach einer einzelnen Infusion mindestens 28 Tage lang, wobei auch am Ende dieses Intervalls kein plötzlicher Wirkungsverlust zu erwarten ist. Entsprechend ist die Annahme für die sogenannten Worst-case-Analysen falsch. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bzw. Zeit bis zur zweiten Schmerzkrise liegen zudem Time-to-Event-Analysen vor. Ein Einfluss von Abbrechern auf diese Analysen ist nachweislich gering. Beide Endpunkte zeigen signifikante Vorteile beträchtlichen Ausmaßes und sind bereits allein für sich geeignet, einen Zusatznutzen zu belegen. Die Ergebnisse der Studie belegen somit mit hoher Ergebnissicherheit auch die

hervorragende Verträglichkeit des Wirkstoffs, was die EMA ausdrücklich bestätigt. In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Der Zusatznutzen von Crizanlizumab kann somit mit hoher Aussagekraft als beträchtlich eingestuft werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese einführenden Worte. – Meine erste Frage knüpft an die beiden Punkte an, die Sie angesprochen haben, und geht an die Kliniker. Sie betrifft Aussagekraft, Verzerrungspotenzial und die Zahl der Studienabbrecher. In der Nutzenbewertung wird – das haben Sie zu Recht gesagt – auf Unsicherheiten in den statistischen Analysen zu Endpunkten zum Komplex vasookklusive Schmerzkrisen, insbesondere vor dem Hintergrund der sehr hohen Drop-out-Rate in der Studie hingewiesen. Deshalb die Frage an die Praktiker: Wie wird diesbezüglich aus Ihrer Sicht die vorliegende Datenlage zu den vasookklusiven Schmerzkrisen eingeschätzt und Unterschiede in der Signifikanz der Ergebnisse beim primären Endpunkt beurteilt? Ist es so, wie Herr Dr. Stemmer gerade ausgeführt hat, dass dadurch aus Ihrer Sicht die Aussagekraft der Studie und damit Verzerrungspotenziale nicht in irgendeiner Form relevant werden können, oder sehen Sie hier auch ein Problem? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich anfangen und anschließend die praktisch damit betrauten Kollegen aus der Pädiatrie, Herr Kunz, und Frau Hoferer aus der Erwachsenenmedizin, dazu etwas sagen. – Ich glaube, der wichtige Punkt ist für uns ist am Anfang: Die Sichelzellerkrankung ist ein Problem der letzten Jahre. Das ist etwas pointiert gesagt, aber das ist ein Problem, das wir vor allem durch die letzte Migrationswelle so stark erleben. Dazu kommt, dass die Patienten zunehmend älter werden; das ist ein Problem der Inneren Medizin. Wir sehen die meisten in der Charité durch unser Transitionsprogramm. Die Zahl der Betroffenen ist größer geworden, weil die Zahl der Patienten durch die Migration aus den östlichen Mittelmeerländern und aus Afrika, Zentral- und Südafrika, deutlich angestiegen ist. Ich sage es am Anfang mit etwas Vorsicht und will nicht alles gleich kaputtmachen.

Das Thema der vasookklusiven Krisen ist ein riesiges Thema für uns. Wir haben Patienten, die manchmal jede Woche in den Notambulanzen auftauchen, weil sie so betroffen sind. Trotzdem: Das größere Problem für uns ist die Folge der vasookklusiven Krisen. Wir haben viele Patienten, die längerfristig schon im relativ jungen Alter – 20, 30 Jahre – nicht mehr berufstätig sein können, weil sie als Folge dieser Gefäßverschlüsse so viele Probleme haben. Das können Knochenprobleme sein, Knocheninfarkte, Osteopenie, immer wieder im Krankenhaus mit Thoraxsyndrom. Nicht wenige der Patienten sind schmerzmittelabhängig, haben Niereninsuffizienzen, andere Organinsuffizienzen. Das heißt, die vasookklusiven Krisen mit der Schmerzsymptomatik sind das, was im Vordergrund steht. Aber das, was wir uns von Präparaten wie Crizanlizumab erhoffen, ist, dass diese Gefäßverschlüsse mit der Morbidität und der Invalidität auf die Dauer ebenfalls vermindert werden können. Ja, es ist korrekt, dass in den Studien die Schmerzkrisen vorne stehen, aber die Folgen, dass weniger invalide Patienten nach kurzer Zeit dabei herauskommen, ist für uns das größere Thema. Ich sage das einmal ganz praktisch: Wir haben gerade einen Patienten von auswärts übernommen gehabt, 19 Jahre alt. Der Patient ist transplantationsgeeignet, allotransplantationsgeeignet, und wir haben beim ersten MRT des Schädels gesehen, dass dieser Patient offensichtlich schon einen Hirninfarkt durchgemacht hat, ohne dass man das gemerkt hat – im Alter von 19 Jahren. Das

sind die Probleme, die uns betreffen, und das ist der Grund, warum wir diesen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf sehen und das ist Crizanlizumab.

Vielleicht können wir gleich auf die Abbrechrage gehen. Ich sage von uns aus, wir haben in der Charité entschieden: Wir geben Crizanlizumab nur Patienten, bei denen wir wissen, dass sie eine hohe Compliance haben. Das können wir daran sehen, dass alle diese Patienten mit Hydroxycarbamid/Hydroxyurea vorbehandelt sind. Patienten, die darunter eine schlechte Compliance zeigen, werden von uns zurzeit nicht auf Crizanlizumab gesetzt. Das heißt auch: Wir sehen diese hohe Abbrechrage nicht, aber das ist sicher schon eine Selektion der Patienten, die wir für persönlich, krankheitsmäßig und vom ganzen Verlauf her von der Anwendung her dafür für geeignet halten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann Frau Hoferer und Herr Kunz, bitte.

**Frau Dr. Hoferer (DGHO):** Ich kann mich Herrn Wörmann nur anschließen. Zur Abbruchrate: Die Abbruchrate, die in der Studie gesehen wurde, zeigt relativ deutlich, dass das Kollektiv der Patienten, sind wie gesagt Migranten, teilweise sozial schwächer eingebunden, und von daher ist das nicht verwunderlich. Da würde ich keinen Einfluss sehen, sondern ich würde es eher seltsam finden, wenn es nicht so eine hohe Abbruchrate gegeben hätte, weil es dann nicht das Kollektiv wäre, das wir täglich in der Klinik sehen.

Zur Wirksamkeit: Wenn ich eine vasookklusive Krise primär messen oder detektieren möchte, dann ist natürlich der Schmerz das erste zugängliche Mittel. Was aber dahintersteht, ist, dass der Schmerz durch den Verschluss eines Blutgefäßes ausgelöst wird, und das setzt immer einen Schaden, sodass es stellvertretend dafür steht, dass mit jedem Schmerzereignis ein signifikanter Schaden entsteht. Das endet einmal darin, dass diese Patienten über die Zeit chronische Schmerzen entwickeln, damit viel Morbidität und aus dem Leben herausfallen und – wie Herr Wörmann schon ausgeführt hat –, eben Endorgane. Die Durchblutung ist im ganzen Körper, und jedes Organ – die Niere, das ZNS, die Knochen – kann in einer solchen Krise Schaden erleiden. Je älter die Patienten werden – ich bin Erwachsenenmedizinerin, habe also viele ältere Patienten –, sehen wir wirklich multimorbide Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzproblemen, Herzinsuffizienz.

Von daher, denke ich auch, wir haben zwei therapeutische Möglichkeiten im Großen gerade. Das ist einmal das schon erwähnte Hydroxyurea und auch die Blutaustauschtransfusion und die Transfusion, die aber mit vielen Schwierigkeiten verbunden sind; zum Beispiel für Migranten passendes Blut in der europäischen Blutbank zu finden, die andere Blutgruppen haben. Dadurch entstehen Patienten, die nicht mehr transfundierbar sind und auch da sind viele Arztkontakte für diese Behandlungen erforderlich, sodass wir unbedingt ein weiteres Mittel benötigen, um diesen Patienten einmal die Schmerzen als solche zu lindern. Aber, wie gesagt, das ist nicht das Hauptproblem, sondern all die Endorganschäden, die sich daraus ableiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hoferer. – Herr Kunz für die GPOH vielleicht kurz dazu. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass Herr Franzen seit 10:15 Uhr zugeschaltet ist. – Herr Kunz, bitte.

**Herr Dr. Kunz (GPOH):** Frau Hoferer und Herrn Wörmann haben vollständig Recht, die chronischen Endorganschäden bei der Sichelzellerkrankung sind das große Problem. Leider ist

für Crizanlizumab dafür kein Vorteil nachgewiesen, wir gehen aber davon aus, dass es ihn gibt. Für die Patienten stehen die Schmerzkrisen ganz im Vordergrund, die immer wieder ins Krankenhaus führen, die immer wieder im Alltag beeinträchtigend sind. Dafür, finde ich, ist der Vorteil, der für Crizanlizumab nachgewiesen ist, nämlich eine Reduktion der Frequenz um fast die Hälfte – wir haben es gerade gehört –, nicht nur signifikant, der ist auch hochrelevant. Die Patienten, die halb so oft Schmerzen haben, haben halb so viele Fehlzeiten im Beruf und in der Schule, sie sind deutlich weniger im Krankenhaus. Das sind höchst patientenrelevante Endpunkte, von denen ich schon glaube, dass Crizanlizumab die erfüllt. Auch die Drop-out-Rate von 30 Prozent ist in anderen Studien bei Patienten mit Sichelzellerkrankung genauso hoch und überhaupt nicht besorgniserregend, solange sie in beiden Gruppen – und das war so – gleich war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kunz. – Jetzt habe ich noch Herrn Feuerbach für den pU, dann als Fragesteller Herrn Jantschak, Herrn Hastedt und Herrn Mejda von der Fachberatung Medizin. – Bitte schön.

**Herr Feuerbach (Novartis Pharma):** Danke, Herr Hecken. – Ich wollte nur ergänzen, weil wir gerade über die Abbruchgründe gesprochen haben, was wir explizit dargelegt haben, um welche Abbruchgründe es sich handelt und sich dabei die Gründe nicht auf Wirksamkeit oder Sicherheit beziehen, sondern die Patienten aus anderen Gründen abgebrochen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Feuerbach. – Jetzt Herr Eyding, Herr Jantschak, Herr Mejda und Frau Teupen. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Ich habe eine Frage zu dem Thoraxsyndrom. Das ist eine Frage an den pU und an die klinischen Experten. Ich war jetzt ein wenig verwirrt. Einerseits ist dieses Thoraxsyndrom Teil der vasookklusiven Krisen nach diesen Kriterien A bis D. Wenn man das zusammenzählt, dann ist die Zahl der Ereignisse mit diesen ACS – – Das ist eine Subgruppe der Gesamt ereignisse der vasookklusiven Krisen. In der Stellungnahme wurde jetzt gesagt, dass diese ACS- oder Thoraxsyndrome unabhängig von diesen Kriterien A bis D festgestellt worden sind. Wenn ich die Fachberatung Medizin richtig verstanden habe, war eine Sorge, dass es auch Thoraxsyndrome ohne diese Schmerzkrisen geben könnte, die sehr relevant wären. Jetzt die Frage an die Experten: Gibt es solche schweren Ereignisse, die offensichtlich die folgenreichen sind und die Sie nach den jetzigen Ausführungen als besonders relevant sehen, die schwere Folgeschäden nach sich ziehen, auch ohne eine solche Schmerzsymptomatik? Das heißt, sind die gegebenenfalls in diesen Endpunkten gar nicht erfasst?

Dann die Frage an den pU: Wie ist das eigentlich zu verstehen? Sind die Ereignisse, die da berichtet werden, tatsächlich die, die aufgrund der Schmerzsymptomatik mit eingegangen sind und nur aufgrund der Schmerzsymptomatik auch mit in den Endpunkt eingegangen sind, oder gibt es noch eine separate Auswertung für diese schweren Thoraxsyndrome? Das waren meine beiden Fragen, was die Thoraxsyndrome angeht.

Dann habe ich noch eine Frage an den pU, weshalb er nach den Abbrüchen der Medikation, wie die EMA das gefordert hat, in der Studie nicht die vasookklusiven Krisen weiter erfasst hat. Das war eine explizite Forderung und auch Teil des Scientific Advice durch die EMA. Dann hätten wir das ganze Problem mit den drop outs hier nicht und müssten auch nicht lange über

die Angemessenheit von verschiedenen Imputationsverfahren diskutieren; dann hätten wir die Daten einfach. Wieso haben Sie das nicht gemacht, obwohl dieser Advice eigentlich da war? – Das sind meine beiden Fragen. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eyding. – Dann fangen wir mit den Klinikern an. Wer möchte? – Herr Kunz, bitte.

**Herr Dr. Kunz (GPOH):** Ich kann gerne anfangen. In meinem Verständnis ist ein Thoraxsyndrom immer auch eine vasookklusive Krise und immer schmerzhaft, und ich würde mich sehr wundern, wenn es im Schmerzaspekt asymptotische Thoraxsyndrome gebe, die außerhalb der Kriterien der vasookklusiven Krisen erfasst würden. Ich fasse die Thoraxsyndrome immer als Subgruppe der vasookklusiven Krisen auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die meisten haben massive Thoraxschmerzen. Es gibt einzelne Patienten, die schon häufiger krank waren, die unter Dyspnoe ankommen, also massiver Luftnot. Aber in der Erwachsenenmedizin ist das durchaus die häufigste Todesursache bei diesen Patienten. Das ist die schwerste Form der vasookklusiven Krise.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Hoferer.

**Frau Dr. Hoferer (DGHOI):** In den Obduktionsstudien von erwachsenen Patienten sieht man, dass die Thoraxsyndrome häufig Fettembolien sind, die aus einer Schmerzkrise mit einer Vasookklusion oder einer Problematik im Knochen entstehen und klassischerweise, wenn man die klinischen Studien anschaut, drei Tage nach Beginn des Schmerzereignisses auftreten. Daher denke ich auch, dass es miteinander vergesellschaftet ist. Es gibt aber Patienten, bei denen sich die Schmerzen primär subklinisch anfühlen und nicht immer direkt zu einer Arztvorstellung führen, sodass es schon einmal vorkommen kann, dass sich jemand dann mit einem Thoraxsyndrom präsentiert. Aber typisch ist Schmerz und dann das Thoraxsyndrom.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Feuerbach zu den Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Feuerbach (Novartis Pharma):** Vielen Dank. – Ich würde zunächst zu der Frage kommen, warum vasookklusive Krisen nach Studienabbruch nicht weiter erfasst wurden. Es ist so, dass die Patienten aus verschiedenen Gründen ausgeschieden sind und wir sie dann nicht nachbeobachten konnten, weil sie nicht mehr zur Visite kamen. Es ist beispielsweise so, wenn Patienten ihre Einverständniserklärung zurückziehen, werden wir sie nicht weiter verfolgen. Deshalb wurde das dann auch nicht weiter verfolgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, Nachfrage?

**Herr Eyding:** Zum Thoraxsyndrom kann ich, wenn ich das richtig verstanden habe, zusammenfassen, dass es fast immer mit der schweren Schmerzsymptomatik einhergeht und deshalb auch in dem Endpunkt erfasst ist, aber nicht generell immer und speziell auch nicht unbedingt immer bei älteren Patienten. Kann man das so zusammenfassen? Sodass wir auf der einen Seite, was die Auswertung angeht, relativ viel erfasst haben, aber nicht ganz sicher sind, ob wir wirklich alle nach diesen Kriterien erfasst haben. Dann die Rückfrage an den pU:

Die Ereignisse, die Sie berichten, sind alle basierend auf Schmerzen. Das heißt, die, die zum Beispiel wegen einer Dyspnoe gekommen sind und irgendwie einen subklinischen Schmerz hatten, die sind dann wirklich nicht in den Ereignissen, die Sie in der Studie haben? Das noch mal zur Klarstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Michels, bitte.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ich glaube, man sieht mein X nicht. Ich würde aber gern auf die Frage eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sind Sie Michelk1?

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ja, offensichtlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann haben wir das auch geklärt.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Vielen Dank. – Zu der Frage, welche Art von Thoraxsyndromen in der klinischen Studie erfasst wurden: Die Definition der klinischen Thoraxsyndrome war im Protokoll präspezifiziert, und alle Thoraxsyndrome, die im Rahmen der klinischen Studie aufgetreten sind, wurden erfasst. Vielleicht muss man das noch mal im Zusammenhang mit der Definition der VOC im Allgemeinen sehen. Wir hatten in der SUSTAINED-Studie VOC, die aufgrund von Schmerzen zur Forschung in einer medizinischen Einrichtung führten und einer entsprechenden Schmerztherapie bedurften, sowie diese vier speziellen VOC-Ereignisse vom akuten Thoraxsyndrom, der Leber- und Milzsequestration sowie Priapismus. In diesem Rahmen wurden sämtliche Thoraxsyndrome auch im Rahmen der SUSTAINED-Studie erfasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, Frau Dr. Michels, sind Sie fertig? Wir verstehen nichts mehr.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ja, ich bin fertig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wunderbar. – Dann habe ich noch Herrn Feuerbach, auch vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Feuerbach (Novartis Pharma):** Nein, ich wollte auch dieselbe Antwort geben; aus meiner Sicht ist nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Eyding, noch eine Nachfrage.

**Herr Eyding:** Entschuldigung, wenn ich hier so insistiere. Ich habe es immer noch nicht verstanden. Vielleicht stehe ich auf dem Schlauch. In den Daten, die wir haben, gehen die Thoraxsyndrome vollständig in den berichteten VOC auf. Das heißt, die Zahl der Ereignisse in der Summe der Subgruppen, die Sie angeben, ergibt genau die Gesamtzahl der VOC, die Sie haben. Wenn Bedingung der VOC die schmerzbedingte Vorstellung in der Einrichtung ist, heißt das für mich, dass die Thoraxsyndrome, die nicht schmerzbedingt erfasst worden sind, in diesem Endpunkt nicht enthalten sind. Dazu haben Sie für mich noch keine klare Auskunft gegeben, ob Sie alle Thoraxsyndrome, auch die, die nicht schmerzbedingt aufgetreten sind, erfasst haben. Das kann meiner Meinung nach nicht sein, weil die sonst nicht in dieser Summe



der Gesamtereignisse, die Sie berichten, aufgehen würden; wenn nicht, wo Sie diese dann noch berichtet haben. Das hatte ich nicht gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Danke schön. – Sie haben Recht, dass laut Protokolldefinition sämtliche Thoraxsyndrome erfasst wurden, die auch zur Forstellung in einer medizinischen Einrichtung führen. Ich schließe mich Ihnen an, dass ich mir nicht vorstellen kann, dass akute Thoraxsyndrome unter dem Radar verschwinden, weil sie nicht zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung führen würden. Das ist nach unserer Einschätzung sehr unwahrscheinlich.

**Frau Dr. Hoferer (DGHO):** Ich hoffe, dass ich nicht missverständlich war, indem ich gesagt habe, es kann auch ein Thoraxsyndrom geben, ohne dass ein Schmerz vorher detektiert wurde. Das wollte ich damit nicht sagen. Es gibt Patienten, die die Schmerzen quasi daheim behandeln und managen und sich erst schon schwerer krank dem Krankenhaus präsentieren. – Das vielleicht noch zur Klarstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Hoferer für diese Präzisierung. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, Herrn Hastedt, Herrn Mejda und Frau Teupen. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe von den Klinikern mitgenommen, dass eigentlich primär die Therapie mit dem Wirkstoff von der Hoffnung getragen wird, dass dann Folgeschäden reduziert werden. Meine Frage ist bezogen auf die vasookklusiven Krisen, die reduziert werden, wie sich die hier gezeigte Reduktion für den Patienten darstellt. Wie ich es aus den Daten mitgenommen habe, geht es in den meisten Fällen um die Reduktion ungefähr einer Krise pro Jahr. Das heißt, die Patienten sind im Prinzip nicht komplett symptomfrei, viele haben deutlich mehr vasookklusive Krisen als zwei oder drei. Also, wie wirkt sich die Reduktion der einen Krise pro Jahr zum Beispiel auf die Lebensqualität der Patienten aus, weil sich im SF-36 kein Effekt zeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht haben wir am Anfang zu viel Medizin gesagt, aber wir denken, dass es wichtig ist, dass Sie es einordnen können. Wir können spannenderweise sagen, wir wollen nach zehn Jahren schauen, ob es weniger Patienten mit Niereninsuffizienz oder mit Hirninfarkten oder für uns klinisch relevant weniger invalide Patienten gibt. So kann man wohl keine Studie in dieser Art durchführen. Deshalb haben wir versucht, diese Brücke mit den vasookklusiven Krisen zu erklären. Wir können es bisher von uns aus nur im intraindividuellen Vergleich sehen. Das heißt, wir haben jetzt Patienten auf Crizanlizumab gesetzt, die relativ häufige Schmerzkrisen hatten – das sind für uns mehr als eine oder drei im Jahr –, die eben trotz Hydroxyurea Schmerzen haben. Da sehen wir, dass intraindividuell die Rate der Schmerzkrisen offensichtlich geringer wird oder sich das Intervall verlängert. Besser kann ich es im Moment nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist das okay, Herr Jantschak? – Ja. Okay. Jetzt habe ich noch Frau Dr. Hoferer, bitte.

**Frau Dr. Hoferer (DGHO):** Ich wollte noch kurz anmerken, die Lebensqualität ist in der Studie nur zu ganz dezidierten Punkten erhoben worden. Von daher finde ich es relativ schwierig, daraus einen übergreifenden Schluss zu ziehen, weil die oft dann erfasst wurde, wenn gerade keine Krise war oder das Medikament gegeben wurde. Ansonsten ist selbst die Reduktion um eine Krise für Patienten schon auch relevant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Hoferer. – Jetzt habe ich noch – ich nehme an, auch dazu – Frau Dr. Michels und Herrn Feuerbach vom pU. Frau Michels, bitte.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde gern noch einmal auf das Thema Organschäden, die Relevanz der VOC und die Verhinderung der VOC eingehen. Da kann ich mich den Klinikern nur anschließen. Das Studienkonzept der SUSTAIN-Studie war nicht darauf ausgelegt, jetzt schon Auswirkungen auf Organschäden zu erfassen. Das wäre bei einer Beobachtungszeit von einem Jahr nicht realistisch gewesen. Was aber wirklich verschiedene Publikationen gezeigt haben, ist, dass es einen sehr klaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VOC und den entsprechenden Folgesystemen an allen umliegenden Organsystemen gibt. Daher sind wir davon überzeugt, dass sich dieser präventive Effekt von Crizanlizumab zukünftig auch in einer Reduktion von organbezogenen Folgeschäden widerspiegeln wird.

Sie hatten eben noch das Thema der VOC angesprochen. Es gibt seltener Patienten, die deutlich mehr VOC erleben, und insbesondere bei diesen Patienten schätzen wir den Effekt von Crizanlizumab als klinisch sehr bedeutsam ein. Wir hatten innerhalb der Studie ein Drittel der Patienten, die unter Crizanlizumab überhaupt keine VOC mehr erlitten haben und das insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit mehreren VOC, die also fünf bis zehn VOC vor Einschluss hatten, ganz bemerkenswert, wo wirklich 28 Prozent der Patienten keine einzige VOC mehr erlebt haben. Das wird sich langfristig auch in den Lebensqualitätsdaten widerspiegeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, Nachfrage dazu, bevor Herr Feuerbach das Wort bekommt?

**Herr Dr. Jantschak:** Nachfrage an den pU: Wird versucht, in der Folgestudie STAND die Organschäden oder den Einfluss auf die Organschäden zu erheben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Feuerbach, können Sie dazu etwas sagen? Sonst ein anderer? – Herr Feuerbach, Sie haben das Wort.

**Herr Feuerbach (Novartis Pharma):** Dazu würde ich wieder an Frau Dr. Michels übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Die Organschäden werden in der STAND zu einem großen Teil erfasst. Man muss sagen, dass sich die STAND-Studie vom Studiendesign sehr nahe an der SUSTAIN-Studie orientiert. Das ist auch in Absprache mit der EMA so erfolgt. Wir haben aber parallel verschiedene Studienprogramme laufen, die explizit die Wirksamkeit von Crizanlizumab bei spezifischen Organschäden der Sichelzellerkrankheit untersuchen. Dazu zählen unter anderem die Steadfast-Studie, die die Wirksamkeit von Crizanlizumab bei

sichelzellbedingter Nephropathie untersucht, oder auch die SPARTAN-Studie, die den sichelzellbedingten Priapismus untersucht. Also, hier werden noch weitere Daten folgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Michels. – Jetzt Herr Wörmann dazu. Herr Mejda, Sie stehen auf der Liste, wir sind noch bei Herrn Jantschak, dann kommt Herr Hastedt, danach Sie und dann Frau Teupen. Aber jetzt sind wir noch in der Beantwortung. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz: Die STAND-Studie ist dreiarstig, da wird nicht nur ein Vergleich mit Placebo durchgeführt, sondern auch mit einer höheren Dosierung von Crizanlizumab. Wir geben es jetzt mit 5 mg/kg, das ist auf 7,5 mg/kg der andere Arm, das finden wir relevant, weil das möglicherweise die Effektivität noch etwas verbessert. Es ist vielleicht auch wichtig, das bei Ihrer Entscheidung zu berücksichtigen. Der eben kurz nebenbei erwähnte Priapismus ist klinisch bei den Erwachsenen ein Riesenthema. Diese sehr schmerzhaften Erektionen – Frau Hoferer spielte vorsichtig darauf an – sind für die betroffenen Patienten fast unerträglich. Wenn man da eine oder zwei Episoden im Jahr weniger hat, dann ist das für die Patienten Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt noch Herr Dr. Kunz dazu.

**Herr Dr. Kunz (GPOH):** Ich wollte noch einen Kommentar zur Messung von Endorganschäden in Studien machen. Wir werden uns gedulden müssen, bis Crizanlizumab auch bei Kindern breiter eingesetzt wird; denn die Endorganschäden treten teilweise schon im Kleinkindalter, im Schulkindalter, im Jugendalter auf, und die Messung dauert viele Jahre. Da habe ich Hoffnung, aber es wird dauern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kunz. – Jetzt Herr Hastedt, dann Herr Mejda und dann Frau Teupen. – Herr Hastedt, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Ich habe drei Fragen abseits der Endpunkte. Ich beginne einmal mit den zwei Wirkstoffen. An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich die Frage: Können Sie bitte genau die Unterschiede zwischen den zwei Wirkstoffen, also dem SelG1 und dem SEG-101, erläutern und auf welcher Datenbasis diese beiden Wirkstoffe für die Nutzenbewertung als vergleichbar angesehen werden sollten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frage eins, wer macht das, pU? – Frau Dr. Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Vielen Dank für die Frage. Die Substanz SelG1 wurde von der Firma Selexys von Novartis übernommen, und nach der Akquisition durch die Firma Novartis wurde der Herstellungsprozess noch mal angepasst. Das heißt, es ist im Endeffekt die gleiche Substanz, die aber etwas anders hergestellt wird. Es gab klinische Studien dazu, Bioäquivalenzstudien, die gezeigt haben, dass diese beiden Substanzen in Bezug auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik, und ihren Effekt, eine P-Selektininhibition zu erreichen, absolut vergleichbar sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Michels. – Herr Hastedt, beantwortet das Frage eins?

**Herr Dr. Hastedt:** Ja, das beantwortet Frage eins im Prinzip. Sie haben jetzt aber basierend auf dem neuen Wirkstoff, der eigentlich der gleiche ist, nur anders hergestellt wird, noch eine ganze Reihe neuer Studien gestartet und auf Betreiben der EMA auch starten müssen. Es muss dann schon irgendwelche Unsicherheiten oder Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen in irgendeiner Form geben. Können Sie noch etwas dazu sagen, was diese unterschiedliche Herstellung bedeutet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Also, monoklonale Antikörper werden in der Regel mit Hilfe einer Zelllinie hergestellt. Der neue Wirkstoff wird jetzt mit einer Zelllinie aus chinesischen Hamsteroovarien hergestellt. Das ist ein gängiges Verfahren. Letztendlich waren diese Unterschiede – – oder, es ging nicht darum, diese Unterschiede zu zeigen, sondern es ging in den Studien darum, zu belegen, dass die Substanzen vergleichbar sind. Das wurde in diversen Studien gezeigt, und alle weiteren Studienprogramme laufen jetzt mit der neu hergestellten Substanz, dem SEG101.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Hastedt?

**Herr Dr. Hastedt:** Okay, ja danke. – Die zweite Frage richtet sich an die Kliniker. Uns würde interessieren, welcher Anteil an Patienten in der Versorgungspraxis Hydroxyurea bekommt. Bekommen das fast alle, oder was wäre die Alternative, abgesehen von Crizanlizumab für diese Patienten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern? – Herr Dr. Kunz.

**Herr Dr. Kunz (GPOH):** In unserem Register, in dem wir Patienten mit Sichelzellerkrankheit sammeln, ist ein guter Anteil an erwachsenen Patienten. Es ist es so, dass unter diesen zugegebenermaßen ausgewählten Registerpatienten rund 90 Prozent der Patienten mit einer homozygoten Sichelzellerkrankheit Hydroxyurea bekommen. Das ist, wie gesagt, eine Auswahl. Wenn man sich die Verordnungszahlen anschaut, die Sie vielleicht von Ihren Krankenkassen übermittelt bekommen, kann man rückschließen, dass von allen Patienten mit Sichelzellerkrankheit in Deutschland knapp die Hälfte Hydroxyurea bekommt, wenn sie eine Indikation haben. Das heißt, wenn sie über zwei Jahre alt sind und eine homozygote Sichelzellerkrankheit haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir würden das von uns aus sehr bestätigen, wir würden Hydroxyurea als Standard sehen. Noch mal der deutliche Hinweis: Das ist Chemotherapie; das ist ein Zytostatikum. Auch bei den erwachsenen, älteren Patienten verträgt das nicht jeder. Dadurch kommen die Diskrepanzen der Zahlen, die Herr Kunz beschrieben hat. Wir fangen an und versuchen, die Patienten so einzustellen. Das ist aber nicht für jeden möglich. Wir machen Blutbildkontrollen, und aufgrund von Nebenwirkungen, aber auch von Complianceproblemen steigt ein Teil der Patienten aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich Frau Dr. Hoferer und Frau Dr. Michels. – Bitte schön, Frau Hoferer von der DGHO.

**Frau Dr. Hoferer (DGHO):** Je älter die Patienten werden, desto mehr lässt die Knochenmarksleistung nach, und dann kann man das Hydroxyurea nicht mehr ausdosieren, wie es empfohlen wird und wie es auch die beste Wirksamkeit hat, sodass es ganz klar ein Standardmedikament, aber mit zunehmendem Alter im Einsatz weniger möglich oder die Dosierung geringer ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Michels, bitte, vom pU.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ich würde an dieser Stelle gern ergänzen, dass es in der SUSTAIN-Studie durchaus erlaubt war, dass die Patienten gleichzeitig Hydroxyurea bekommen haben; das war bei etwa einem Drittel der Patienten der Fall. Die SUSTAIN-Studie konnte sehr eindrucksvoll zeigen, dass die Wirksamkeit der Prävention von vaso-okklusiven Krisen sowohl für die Patienten erreicht werden kann, die Crizanlizumab in Kombination mit Hydroxyurea bekommen haben, als auch als Monotherapie. Also, es ist wirklich für beide Gruppen wirksam.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt Herr Hastedt, dritte Frage.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. – Eine letzte Frage hätte ich noch an die Kliniker. Sie haben vorhin die Migration aus dem östlichen Mittelmeerraum angesprochen; deshalb die Frage der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Gibt es bezüglich verschiedener ethnischer Abstammungen Unterschiede, was die Erkrankung, die Prognose, die Ausprägung oder auch die Subtypen dieser Erkrankung angeht, und entspricht die Population, die wir hier in der Studie sehen, bezüglich dieser Merkmale auch der Zielpopulation, die wir hier im Versorgungskontext haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu von den Klinikern etwas sagen? – Herr Kunz, bitte.

**Herr Dr. Kunz (GPOH):** Ich glaube, ich fange wieder an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann hat gerade dicke Backen gemacht.

**Herr Dr. Kunz GPOH):** Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann hat überlegt. – Bitte schön, Herr Kunz.

**Herr Dr. Kunz GPOH):** Ich fange damit an, dass rund 70 Prozent der Patienten in Deutschland letztlich auch eine Abstammung aus dem subsaharischen Afrika haben und deshalb genetisch mutmaßlich sehr gut den Patienten in den USA entsprechen, die in der Studie waren. Das sieht man auch an der Verteilung der Genotypen, also HbSS, HbSC und HbS- $\beta$ -Thal. In der SUSTAIN-Studie waren die ungefähr so verteilt, wie sie auch in Deutschland verteilt sind. Es stimmt, dass wir einen Anteil an Patienten aus dem Nahen und Mittleren Osten haben, die sich vielleicht bezüglich genetischer Krankheitsmodifikatoren unterscheiden, zum Beispiel ein höheres fetales Hämoglobinniveau aufweisen als Patienten aus dem subsaharischen Afrika und vielleicht als der durchschnittliche Patient der SUSTAIN-Studie. Das ist aber, wie gesagt, nur ein gutes Viertel der Patienten. Auch bei den Patienten gibt es keinen Grund, anzunehmen, dass Crizanlizumab nicht genauso funktioniert; denn der Mechanismus ist letztlich vom HbF

unabhängig, sodass ich schon die Daten der SUSTAIN-Studie auf die deutsche Bevölkerung und auch auf den deutschen Versorgungskontext für übertragbar halte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die aufgeblasenen Backen von mir waren, weil ich in Gedanken unser Kollektiv durchgegangen bin. Ich sehe das genauso wie Herr Kunz. Das Berliner Kollektiv, das wir weitgehend in der Charité betreuen, ist genau wie Herr Kunz das beschrieben hat. Wir würden von uns keinen Unterschied sehen. Ich habe jetzt aber zugegebenermaßen nicht das komplette genetische Profil der Studienpatienten im Kopf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hastedt, okay?

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. Ist okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Mejda von der Fachberatung Medizin, der sich dazu gemeldet hat, der aber ohnehin auf der Liste stand, dann käme danach Frau Teupen und dann Herr Eyding. – Herr Mejda, bitte.

**Herr Mejda:** Vielen Dank. – Dann direkt die Frage dazu an die Klinikerin und Kliniker: Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit auf dem Versorgungskontext bezüglich der Diagnostik ein? Es wurde angesprochen, dass etwa 75 Prozent der Studienteilnehmenden in den USA standardmäßig ein Neugeborenenenscreening unterlaufen haben. Da wäre die Frage, wie Sie das bezüglich des deutschen Versorgungskontextes einschätzen, ob diese Diagnostik regelhaft dann hier auch Anwendung findet bzw. insbesondere dann, je nachdem, was die Migrationsflüsse anbelangt, oder ob eine viel spätere Diagnostik teilweise auch stattfinden würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue mal.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, Herr Kunz sollte anfangen. Aber ich kann es gerne ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kunz, bitte.

**Herr Dr. Kunz (GPOH):** Ich fange gerne an. – Zunächst einmal: Es gibt in Deutschland noch kein Neugeborenenenscreening, es wird bald eines geben, und es stimmt, dass das mittlere Alter bei Diagnose in Deutschland viel später liegt als in den USA zum Beispiel. Auch da wieder unsere Registerdaten: Wenn ich mich recht erinnere, war das mittlere Alter bei Diagnose im dritten und vierten Lebensjahr, sodass es da schon Unterschiede geben mag. Allerdings glaube ich, dass, wenn die Patienten das 16. Lebensjahr erreicht haben, dieser Unterschied nicht mehr relevant ist; denn bis zum 16. Lebensjahr ist die Diagnose in aller Regel gestellt und die Behandlung eingeleitet, sodass dann, wenn Crizanlizumab im Rahmen der Zulassung verfügbar würde, dieser Unterschied nicht mehr relevant sein sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, wir können das unterstreichen. Die, die wir sehen, sind welche, die wir aus der Pädiatrie übernehmen, oder im Rahmen der

Migrationswelle vor drei, vier Jahren haben wir eine Reihe von Patienten gesehen, die wir für schlecht eingestellt empfunden oder nicht perfekt betreut gesehen haben. Aber dass wir eine Neudiagnose gestellt haben, daran kann ich mich nicht erinnern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Mejda, ist die Frage damit beantwortet?

**Herr Mejda:** Vielen Dank. – Dann gehe ich jetzt zu unseren anderen Fragen über. Zum einen werden im Rahmen der Sichelzellkrankheit unter anderem auch chronische Schmerzsyndrome berichtet. Da stellt sich die Frage an die Klinikern und die Kliniker, wie bei diesem Krankheitsbild chronische Schmerzen von akuten Schmerzen abgegrenzt werden können, ob es da feste Kriterien gibt oder ob die Übergänge auch fließend sein können. Das wäre eine erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie dürfen am Freitag in die Ambulanz kommen, dann sehen Sie, was akute und chronische Schmerzen sind. Die Patienten sind ganz krankenhausversiert und arztversiert. Das sind Patienten, die chronisch auf Medikamente eingestellt sind. Aber die Schmerzkrisen brechen durch. Das ist ziemlich unerträglich, und es ist so, dass das leider häufig Kunden in den Notambulanzen sind, weil so etwas an Feiertagen und am Wochenende typischerweise auftritt. Aber selbst Patienten, die auf bestimmte Medikationen eingestellt sind, die langfristigmäßig genommen werden dürfen, können ganz klar für sich – das können wir auch nachvollziehen – diese akuten Schmerzkrisen unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann habe ich Frau Dr. Hoferer.

**Frau Dr. Hoferer (DGHO):** Der Unterschied zwischen akut und chronisch ist auch noch so zu sehen: Chronischer Schmerz ist häufig auf einer Stelle mit einer Osteonekrose lokalisiert, also ein Hüftschmerz oder ein Schulterschmerz. Eine akute Schmerzkrise mag von einer Stelle ausgehen, aber betrifft meist den ganzen Körper oder größere Anteile, und das ist ein großer Unterschied und in der Regel in der Schmerzkrise akut auch sehr dramatisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann weiter Fachberatung Medizin, Herr Mejda.

**Herr Mejda:** Dann würde sich unsere nächste Frage an den pU richten, wie sich das in Ihrer Studie niedergeschlagen hat. Sie hatten in einer Sensitivitätsanalyse unter anderem eine Person ausgeschlossen. Dort hatten Sie argumentiert, dass diese 30 VOC, also mehr als 10 VOC im Jahr zu Studienbeginn, aufwies, und dann möglicherweise eher auch in der Studie mehrere Schmerzkrisen aufgewiesen hat, die letztendlich zu einer Verzerrung der Adjustierung geführt haben und eher mit einem chronischen Syndrom verwechselt werden könnte. Deshalb hatten Sie den ausgeschlossen, aber letztendlich verletzten auch andere Personen, zum Beispiel im Placeboarm mit 24 vasookklusiven Krisen, dieses Einschlusskriterium. Da stellt sich für uns die Frage, warum diese Personen beispielsweise nicht aus diesen Sensitivitätsanalysen entfernt wurden. Also, die eine Frage zur Abgrenzung chronisch und akut, und die andere Frage zu diesem Vorgehen bei den Sensitivitätsanalysen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Feuerbach, bitte.

**Herr Feuerbach (Novartis Pharma):** Ich beginne vielleicht mit der Abgrenzung chronisch zu akut. Es ist so, dass wir in der Studie das Kriterium haben, dass Patienten eine medizinische Einrichtung aufsuchen müssen. Wie Professor Wörmann eben sagte, ist es wirklich – – Wenn man einen Blick in die Ambulanz wirft, dann kann der Patient oder die Patientin ganz klar unterscheiden, was akute und chronische Schmerzen sind. Anhand dieses Kriteriums sollte ganz klar festgelegt sein, dass es sich nicht um chronische Schmerzen, sondern um akute Schmerzkrisen handelt.

Jetzt zu dem Thema, warum wir den ausgeschlossen haben und andere nicht: Es ist so, dass diese 30 Schmerzkrisen in einem sehr kurzen Zeitraum festgestellt wurden. Das war in der Zeit vor Randomisierung. Es ist so, dass man in sechs Monaten bei 30 Schmerzkrisen davon ausgehen konnte, wenn man sich den Patienten genauer angesehen hat, dass es sich um chronische Schmerzen handelt. Bei den anderen Patienten hat man das nicht so klar festgestellt, als man sich die angesehen hat, und deshalb wurden sie in die Studie mit eingeschlossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Feuerbach. – FB Med, beantwortet das die Frage?

**Herr Mejda:** Das beantwortet die Frage, danke schön. – Dann würde ich zur nächsten Frage an die Klinikerin und Kliniker übergehen. Der pU bezieht sich in der Stellungnahme darauf, dass die Studienpopulation der Studie SUSTAIN die Zulassungspopulation weitgehend abbilden soll. Da wird insbesondere das chronische Transfusionsprogramm bei Erwachsenen nur bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangenen akutem Herzinfarkt thematisiert, das nur dort indiziert sei, und außerdem legt der pU dar, dass die Therapieoption Stammzelltransplantation möglichst im Kindesalter durchgeführt werden sollte. Da wäre die Frage an Sie: Wie schätzen Sie als Klinikerin bzw. Kliniker die beiden Therapieoptionen chronisches Transfusionsprogramm und Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung ab 16 Jahren bzw. im Erwachsenenalter ein?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vielleicht mit dem Transplantationsprogramm anfangen. Das Ziel ist, die allogene zu transplantieren, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen. Bei den Erwachsenen – deshalb hatte ich ganz zu Anfang das Beispiel von Patienten genannt, die wir vorgestellt bekommen, die diese Option bisher nicht hatten –, testen wir, wenn sie jung sind, ob sie für eine Transplantation geeignet sind und da hatte ich das Beispiel mit dem Hirninfarkt genannt. Die werden komplett auf den Kopf gestellt. Wir sehen durchaus, dass Patienten dabei sind, die nicht mehr transplantabel sind. Ziel ist, sie frühzeitig im Kindes- und Jugendalter zu transplantieren. – Ich glaube, Frau Hoferer wäre auch geeignet, etwas über die Austauschtransfusion zu sagen. Es ist keine Regel, aber es wird durchgeführt. Wir würden den Standard, der in der Studie angesetzt wurde, auch für uns als korrekt ansehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzungen? Herr Kunz oder Frau Hoferer? – Frau Hoferer bitte, dann Herr Kunz.



**Frau Dr. Hoferer (DGHO):** Die chronische Austauschtransfusion ist durchaus eine Indikation bei Patienten, die diese 30 VOC-Krisen-Kriterien erfüllen. Es gibt Patienten, die jede Woche mit Schmerzen vorstellig werden oder immer wieder im Krankenhaus sind, drei Monate am Stück; solche Sachen gibt es. Wenn Hydroxyurea ausdosiert ist, was in der Regel der Fall ist, gibt es für die nur die Möglichkeit, sie auf den chronischen Austausch zu nehmen, was auch zu einer Reduktion der Symptomlast führt. Allerdings, wie gesagt, sind die Blutgruppen, die Untergruppen, unterschiedlich, sodass die Patienten einmal eine Zeitlang gut austauschtransfundiert werden können. Dann entstehen manchmal Alloantikörper, und man kommt hier an seine Grenzen. Zum anderen hat man andere Themen wie Eisenüberladung, fehlende Zugänge zu den Venen, die beim Austausch groß sein müssen. Also, hier gibt es eine Begrenzung.

Die zweite Gruppe ist, wenn Patienten schwere Endorganschäden haben. Auch dann gibt es die Indikation im Erwachsenenalter, sie auf einen Austausch zu nehmen, um zu vermeiden, dass die nächste akute VOC letztlich zum Versterben des Patienten führen könnte. Die Patienten waren auch nicht in der Studie. Diejenigen, die für ein chronisches Austauschprogramm eine Indikation hatten, waren ausgeschlossen. Also, für die Patienten gibt es einen großen Medical Need, um sie nach zwei Jahren zum Beispiel von einer Austauschtransfusion herunterzunehmen und eine Zeitlang mit einem anderen Medikament überbrücken zu können. Das wäre eine mögliche Alternative.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Hoferer. – Herr Dr. Kunz, bitte.

**Herr Dr. Kunz (GPOH):** Nur eine Ergänzung zum Austauschprogramm: Das sind bei den jungen erwachsenen Patienten aufgrund der Limitation, wie Frau Hoferer sagte, deutlich weniger als 10 Prozent der Patienten mit Sichelzellerkrankung, die regelmäßige Austauschtransfusionen bekommen. Die Vergleichbarkeit zwischen Studienpopulation und Zulassungspopulation sehe ich eigentlich eher dadurch gefährdet, dass die Zulassung etwas schwammig „zur Vermeidung vasookklusiver Krisen“ formuliert. Nicht jeder Patient mit Sichelzellerkrankung hat so viele vasookklusive Krisen wie in der Studienpopulation, nämlich zwei bis zehn. Da gibt es eine gewisse Diskrepanz, wo man, glaube ich, darauf hoffen muss, dass der Kliniker und der Patient richtig entscheiden, dass sie Crizanlizumab nicht bei Patienten einsetzen, die in der Vergangenheit vielleicht nicht so viele Schmerzkrisen hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kunz. – Dann wieder FB Med, Herr Mejda.

**Herr Mejda:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Dann haben wir noch Fragen an den pU. Aus der Stellungnahme geht hervor, dass eine unkomplizierte vasookklusive Schmerzkrise durch vier Kriterien definiert wurde, die bei der Notfallkomplikation, wie beispielsweise dem akuten Thoraxsyndrom, dazu hatten wir eben gesprochen, keine Anwendung fanden. Das wurde eben in Ihren Aussagen relativiert, aber unsere Frage bezieht sich jetzt auf die Abfrage der vasookklusiven Schmerzkrise von unerwünschten Ereignissen und deren Erfassung ab. Wenn beispielsweise nicht alle Kriterien einer unkomplizierten vasookklusiven Schmerzkrise oder einer Notfallkomplikation erfüllt wurden, wurden die aufgetretenen Symptome dann als UE gewertet, oder wurden diese Ereignisse anderweitig erfasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu? – pU? – Frau Dr. Michels, bitte.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ich bin nicht hundertprozentig sicher, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe. Sie wollten darauf hinaus, wie die Erfassung unerwünschter Ereignisse durchgeführt wurde bzw. inwiefern vasookklusive Krisenereignisse auch als UE gewertet wurden. Richtig?

**Herr Mejda:** Wir wollten darauf hinaus, was geschah, wenn nicht alle Kriterien einer vasookklusiven Schmerzkrise, meinerwegen die Schmerzmedikation und die Behandlung damit, erfüllt wurden, wurden diese Ereignisse dennoch erfasst und wurden diese letztendlich in irgendeiner Form ausgewertet, oder wurden diese aus diesen Analysen vollkommen ausgeschlossen?

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Also, im Rahmen der Studie gab es ein Crisis Review Committee. Das war ein Gremium von drei unabhängigen Hämatonkologen mit einer Spezialisierung im Bereich der Sichelzellerkrankheit. Jedes VOC-Ereignis, das in irgendeiner Form gemeldet wurde, wurde durch dieses unabhängige Gremium noch mal adjustiert und validiert, und all diese Ereignisse sind dann in die Auswertung des primären Endpunkts eingeflossen, da die Auswertung der jährlichen Rate an VOC auf Basis der CRC-Auswertung erfolgte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Michels. – Herr Mejda, beantwortet das die Frage?

**Herr Mejda:** Da wäre die Rückfrage, ob wir Sie richtig verstehen, dass, wenn ein Kriterium einer dieser vasookklusiven Krisen, das heißt, entweder der unkomplizierten oder akuten Thoraxsyndrome, nicht erfüllt wurde, dass diese Ereignisse dann auch nicht als unerwünschte Ereignisse oder dergleichen adjustiert wurden, das heißt gezählt wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Da müsste ich noch einmal in die Daten hineinschauen. Ich liefere Ihnen das gerne nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mejda.

**Herr Mejda:** Vielen Dank. – Unsere nächste Frage bezieht sich auf die Sensitivitätsanalysen und geht auch an den pU. Wir gehen davon aus, dass die liberale präspezifizierte Sensitivitätsanalyse PS-1 keine Imputation beinhaltet und damit trotz eines hohen Drop-out-Anteils der Missing-at-Random-Annahme unterliegt. Zu den Post-hoc-Sensitivitätsanalysen liegen uns nur eingeschränkte Informationen vor. Könnten Sie uns daher bitte die Imputationsmodelle M6a und M6b näher erläutern? Dabei interessiert uns insbesondere, ab wann imputiert wurde, in welchen Fällen bereits vorliegende Daten ersetzt wurden und ob und inwiefern multivariable Inputationen vorlagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu Herr Jeratsch.

**Herr Jeratsch (Novartis Pharma):** Also, Jump-to-Reference wurde in der M6-Imputation gemacht, wie Sie schon gesagt haben. Der Gedanke hinter Jump-to-Reference ist, dass die Patienten aus dem Crizanlizumab-Arm, die die Studie vorzeitig abbrechen, danach keine aktive Behandlung mehr haben, also genau die gleiche Behandlung wie Patienten unter

Placebo. Das technische Vorgehen ist, dass man bei der Methode alle Werte der fehlenden Visiten von den Crizanlizumab-Patienten mit den Daten der Patienten aus der Referenzgruppe Placebo imputiert. Daher auch der Name Jump-to-Reference. Das ist die Methodik, die bei M6a und M6b – – Die Unterscheidungen vom Investigator und dem CRC, dem Crisis Review Committee, sind diese beiden verschiedenen M6a und M6b. Die Abbrecher aus dem Placeboarm werden auch mit den Daten aus der Placebogruppe imputiert. Das entspricht der Annahme Missing-at-Random.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jeratsch. – Ist das zufriedenstellend, Herr Mejda?

**Herr Mejda:** Wir hätten dazu die Rückfrage, ob wir demnach richtig in der Annahme liegen, dass in diesem Fall keine Daten ersetzt wurden, sondern wirklich nur fehlende Werte für fehlende Visiten imputiert wurden. Ist diese Annahme korrekt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jeratsch.

**Herr Jeratsch (Novartis Pharma):** Also, es ist eine multiple Imputation, die da gemacht wurde, und multiple Imputation heißt in dem Fall: Technisch gesehen hat man da aus einem Negativ-Binomial-Regressionsmodell – – Das liegt dem zugrunde. Man hat mit base da gearbeitet und aus der Posteriori-Verteilung von der Placebogruppe Daten gezogen. Da werden die Daten ersetzt, für die Patienten, für die sowohl im Placebo- als auch im Crizanlizumabarm keine Visiten mehr erhoben wurden, sodass man quasi einen vollständigen Datensatz für alle Patienten mit Daten über ein Jahr erzeugt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – FB Med?

**Herr Mejda:** Da wäre die Rückfrage, ob tatsächlich – – Also, wenn eine Person bereits 13 vasookklusive Schmerzkrisen hatte und meinetwegen die Behandlung abgebrochen hat, wurden für diese Person ab diesem Zeitpunkt Daten dafür eingesetzt, oder konnten diese durch eine andere Person ersetzt werden? Das ist leider noch nicht ganz klargeworden.

**Herr Jeratsch (Novartis Pharma):** Okay. – Ich versuche es noch einmal mit anderen Worten: Das ist unabhängig davon, wie viele Schmerzkrisen die Person vorher hatte. Man nimmt für die fehlenden Visiten, egal, wie viele Krisen der Patient vorher hatte – also aus dem Crizanlizumab-Arm, davon reden wir –, die Daten von Placebo und generiert aus diesen Daten neue Schmerzkrisenwahrscheinlichkeiten für die Zeit, ab der der Patient keine Daten mehr hatte.

**Herr Mejda:** Vielen Dank. – Wir haben noch eine Anschlussfrage; vielen Dank für Ihre Geduld. Von unserer Seite wird davon ausgegangen, dass die Angabe des Mittelwertes im Rahmen der Sensitivitätsanalyse M6b dem tatsächlichen Mittelwert und nicht einer Schätzung durch das Regressionsmodell entspricht. Ist diese Annahme korrekt, und dazu weiter: Auf einer angenommenen negativen Binomial-Verteilung gehen wir davon aus, dass der Median ein adäquaterer Lageparameter im Rahmen der Sensitivitätsanalysen ist. Könnten Sie uns daher die Medianangaben zu diesen Sensitivitätsanalysen M6a, M6b und auch M5 nachreichen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jeratsch.

**Herr Jeratsch (Novartis Pharma):** Wir können dazu Daten nachreichen, ja. Es ist so, dass man bei der Imputationsmethode nicht genau die gleichen Schätzer liefern kann wie bei den Daten ohne Imputation. Man kann dafür Mittelwerte nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Sie versuchen es aber.

**Herr Jeratsch (Novartis Pharma):** Darf ich vielleicht noch hinzufügen: Das sind Daten, die man – –Also man macht diese multiple Imputation tausendmal, und man mittelt das dann darüber, also das ist ein Mittelwert, ein arithmetisches Mittel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Michels noch dazu. Dann müssen wir weitermachen.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Das ist auch ein Punkt, den ich gern nachliefern würde, weil wir gerade über die Erfassung der VOC gesprochen haben, die nicht unter den primären Endpunkten sind. Ich habe gerade im Studienbericht nachgeschaut. Es war so, dass Schmerzereignisse, die nicht die Kriterien des primären Endpunkts erfüllt haben, tatsächlich auch als unerwünschtes Ereignis erfasst wurden und hier mit aufgeführt sind. Allerdings sind sämtliche speziellen VOC-Ereignisse, wie sie der Priapismus, die Leber- und Milzsequestration und das akute Thoraxsyndrom immer als solche gewertet worden und in die Auswertung eingeflossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – FB Med?

**Herr Mejda:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann Frau Teupen, Herr Eyding, Herr Jantschak und dann Schluss der Rednerliste. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Nur ganz kurz zu Fragen der Lebensqualität, die wurden aus unserer Sicht nicht ganz so erklärend begründet. Vielleicht könnte der pU noch mal sagen – – Wir würden davon ausgehen, dass sich die Effekte zumindest in der Lebensqualität widerspiegeln sollten. Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage: Da die Richtlinie fürs Neugeborenencreening zur Erfassung der Sichelzellerkrankheit am 01. April in Kraft tritt, gehen wir davon aus, dass das Neugeborenencreening in diesem Jahr startet. Planen Sie, eine Studie auch an Kindern durchzuführen, um eine bessere Versorgung dahingehend zu bekommen? Das wären unsere beiden Fragen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? – Herr Feuerbach, bitte.

**Herr Feuerbach (Novartis Pharma):** Vielleicht zur Lebensqualitätserfassung: Es ist so, dass die Lebensqualität in regelmäßigen Abständen erfasst wurde und somit nicht immer genau, wenn ein gewisses Schmerzereignis eingetreten ist. Dadurch konnten wir nicht die Schmerzkrisen an sich jedes Mal erfassen, und nur etwa 7 Prozent der erfassten Fragebögen waren während einer Schmerzkrise. Deshalb war es schwierig, das in den Lebensqualitätsfragebögen darzulegen. – Zur Frage mit den Kindern würde ich an Frau Dr. Michels weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Michels, bitte.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ich würde hier gern ergänzen. Wie mein Kollege schon sagte, war gerade die Erfassung der Lebensqualität in der SUSTAIN-Studie wirklich rein explorativ. Wir schließen uns Ihrer Auffassung absolut an, dass wir davon ausgehen, dass sich der Einsatz von Crizanlizumab perspektivisch auch in einer Verbesserung der Lebensqualität widerspiegeln wird, weil die Reduktion der VOC-Ereignisse um fast die Hälfte – bzw. ein Drittel der Patienten hat gar keine VOC mehr erlebt – unmittelbar patientenrelevant ist und unmittelbaren Einfluss auf die Lebensqualität hat, da wir wissen, dass jede VOC mit schwersten Schmerzen einhergeht und in dem Moment der vasookklusiven Krise die Lebensqualität ganz akut und stark einschränkt und die Teilnahme am normalen Leben nicht möglich ist in dem Moment.

Zu den Studien bei Kindern würde ich gern ergänzen, dass hier die klinischen Studienprogramme bereits laufen. Wir haben die SOLACE-Kids-Studie, die die Wirksamkeit von Crizanlizumab in verschiedenen Altersgruppen untersucht. Das wird in drei Gruppen gemacht von den ganz kleinen ab sechs Monaten bis zu den 18-Jährigen. Hier werden wir weitere Daten erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Michels. – Herr Jeratsch, Sie hatten sich auch gemeldet, oder ist das überholt?

**Herr Jeratsch (Novartis Pharma):** Ich wollte nur ergänzen, weil Herr Mejda nach den Zahlen gefragt hat, da könnte ich jetzt kurz nachschauen. – Einen Moment bitte. – Wir haben im Median bei der Negativ-Binomial-Regression ohne Imputation im Mittel 4,93 Schmerzkrisen unter Placebo versus 3,14 unter Crizanlizumab. Das ist etwa das Eineinhalbfache unter Placebo. Wenn man die multiple Imputation macht, dann wäre unter Placebo der Wert bei 4,95, also fast gleich, weil er aus den gleichen Daten desselben Arms gezogen wird. Bei Crizanlizumab dagegen würde sich die mittlere Rate auf 3,62 Krisen erhöhen, also um Punkt 0,5. Das wäre schon ein wesentlich großer Unterschied. Das ist das arithmetische Mittel, wie ich vorhin gesagt habe, aus diesen Tausenden Imputationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, Ihre Fragen waren beantwortet?

**Frau Teupen:** Beantwortet ja, aber nicht ganz zufriedenstellend. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, dann Herr Jantschak, dann Herr Kulig.

**Herr Eyding:** Ich habe noch zwei kurze Fragen, die sich wieder auf das Thoraxsyndrom beziehen. Wir sehen keinen Unterschied bei dieser Subentität der vasookklusiven Krisen. Warum sehen wir das eigentlich nicht? Warum spiegelt sich das nicht wider? Dann noch die Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert will man dem zumessen, dass wir hier keine Unterschiede sehen? Schränkt das die Verwendbarkeit im Sinne der Wirksamkeit irgendwie groß ein, oder wie muss man das beurteilen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? Kliniker? – Bitte schön, Herr Dr. Kunz.

**Herr Dr. Kunz (GPOH):** Die Thoraxsyndrome sind letztlich von allen Schmerzkrisen ungefähr – schätze ich – ein Zehntel. Das heißt, ich gehe davon aus, dass die Zahl der Thoraxsyndrome zu gering war, um irgendeine sinnvolle Aussage treffen zu können. Der Vergleich Thoraxsyndrom war auch nicht der primäre Endpunkt. Ich würde aber davon ausgehen, dass sich, wenn man die Zahl entsprechend erhöhen würde, die Reduktion der vasookklusiven Krisen insgesamt auch in einer Reduktion der Thoraxsyndrome niederschlägt. Das kann ich mir kaum anders vorstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist ganz ähnlich. Wir sehen deutlich weniger akute Thoraxsyndrome als jedes andere Schmerzereignis. Deshalb würden wir einen Wert sehen, auch wenn die akuten Thoraxsyndrome sich nicht so reduzieren lassen würden. Aber wie Herr Kunz sagt, es wäre wunderbar, wenn das ATS auch reduziert wird, aber die anderen Schmerzkrisen zu verhindern, ist mindestens so wertvoll, gerade zum Beispiel den Knochenschmerz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eyding, okay?

**Herr Eyding:** Ja, danke, okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Jantschak und dann Herr Kulig. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Welche Daten werden bis Dezember 2025 aus dieser STAND-Studie vorliegen? Ist das die primäre Analyse, oder sind das schon weitergehende Daten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU? – Frau Dr. Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Vielen Dank für die Frage. – In der STAND-Studie ist das so geplant, dass es ab dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten das erste Jahr ihrer Therapie abgeschlossen haben, eine primäre Analyse der Ergebnisse gibt. Zu diesem Zeitpunkt wird auch entblindet, sodass die Patienten dann in einen anderen Therapiearm wechseln können. Das heißt, da werden die Ergebnisse der ersten Analyse entstehen. Das, was wir 2025 erwarten, ist der finale Studienbericht. Dort werden sämtliche Ergebnisse zur Wirksamkeit, aber auch zu den sekundären Endpunkten sowie zur Lebensqualität und Erfassung von Schmerzen publiziert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Michels. – Beantwortet das Ihre Frage, Herr Jantschak?

**Herr Dr. Jantschak:** Also, 2025 die finale Analyse. Gibt es Daten zur Lebensqualität sozusagen nach diesem einen Jahr? Oder wann liegen diese Ergebnisse vor?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ich müsste dazu noch mal ins Studienprogramm hineinschauen. Ich meine, dass für die Lebensqualitätsdaten keine Analyse nach einem Jahr

präspezifiziert war, aber ich schaue gern noch mal hinein und gebe ihnen dann die Rückmeldung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Okay, Herr Jantschak. – Dann Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Meine Frage schließt sich an die Fragen von Herrn Eyding an, die ich eigentlich auch so stellen wollte. Aber ich möchte sie etwas pointierter stellen; denn bei den Thoraxsyndromen fällt numerisch auf, dass die Anzahl der akuten Thoraxsyndrome sowohl in der Sicherheitspopulation als auch in der primären Analyse häufiger unter Crizanlizumab auftreten, numerisch häufiger, aber deutlich häufiger, als unter Placebo. Eingangs hatten Sie als pU gesagt, dass Sie Vorteile sehen. Aber noch mal die Frage: Sollte dann dieser kombinierte Endpunkt überhaupt gemeinsam ausgewertet werden bzw. das Thoraxsyndrom subsummiert werden, wenn die Effektrichtung dort numerisch unterschiedlich ist? Dazu hätte ich gern Ihre Einschätzung. Haben Sie sich das angesehen? Haben Sie da Interpretationen? Aber, wie gesagt, die Zahlen zeigen, dass das zum Nachteil von Crizanlizumab ist, nicht statistisch signifikant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ich denke, hier kann ich mich nur den Klinikern anschließen, die eben eine Einschätzung abgegeben haben. Die Fallzahlen waren einfach zu gering, um wirklich eine Aussage treffen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Kliniker nehmen auch darauf Bezug, weil Sie eben gesagt haben, die 10 Prozent. – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Ja, für mich bleibt natürlich weiterhin diese numerische. Es sind zwar 10 Prozent, aber von den Ereigniszahlen sind die Unterschiede schon recht häufig. Man muss sich das noch mal in unserer Beratung ansehen. Von daher ist bei so einem kombinierten Endpunkt trotzdem immer die Frage, welche Komponenten man dann wirklich subsummiert. Gerade wenn eine Endpunkthäufigkeit so viel geringer ist, muss man sich das noch mal ansehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der Punkt von Frau Hoferer war wichtig, dass wir pathophysiologisch von etwas unterschiedlichen Konditionen für das akute Thoraxsyndrom ausgehen. Insofern ist, glaube ich, ein kombinierter Endpunkt etwas problematisch für uns. Ich glaube, die Aussagen, die wir gemacht haben, bezogen sich weitgehend auf die vasookklusiven Krisen und die Belastung für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Michels.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Ich weiß nicht, ob sich die Frage schon beantwortet hat. Ich verstehe gerade nicht ganz den genauen Unterschied. Deskriptiv waren es, glaube ich, 14 Patienten im Crizanlizumabarm, die ein akutes Thoraxsyndrom hatten, und 13 im Placeboarm. Das ist für uns kein signifikanter Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kulig.

**Frau Dr. Michels (Novartis Pharma):** Sie sind, glaube ich, auf mute.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin zu hören. Herr Kulig? – Versteht man mich? Ich verstehe Sie nicht, Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Wenn wir uns die Ereignisse der Sicherheitspopulation zum Beispiel ansehen, finde ich es nicht mehr ganz so selten, so unterschiedlich. Da haben wir zum Beispiel 22 Prozent im Crizanlizumabarm Personen und 8 Prozent im anderen, nein 16 Prozent, also da sind für mich schon ein paar Ereignisse unterschiedlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber nicht statistisch signifikant.

**Herr Kulig:** Nein. Das habe ich von Anfang an gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay.

**Herr Kulig:** Aber die Effektrichtung, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, ist klar. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzten fast anderthalb Stunden nachzuspielen. Herr Dr. Stemmer, ich beglückwünsche Sie zu diesem Auftrag. Ich nehme an, Sie machen das. – Herr Stemmer, geben sie uns alles!

**Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma):** Vielen Dank für die Gelegenheit. – Ich möchte Ihnen sehr herzlich für die Zeit danken, die Sie sich für unser Produkt und die intensive Diskussion genommen haben. Vor allem möchte ich den medizinischen Experten für die sehr eindeutige Darstellung des hohen Leidensdrucks dieser Patienten danken. Wir haben viel über die Bedeutung des primären Endpunktes der vasookklusiven Schmerzkrise diskutiert. Wir wissen, dass es die primäre Krankheitsmanifestation der Sichelzellerkrankung ist. Sie ist die zentrale Ursache für die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patienten und stellt auch für sich betrachtet schon eine erhebliche Krankheitslast dar. In der Literatur findet man oft den Satz, dass eine solche Schmerzkrise einer der schwersten Schmerzen ist, die man überhaupt erleben kann. Wir sehen in unseren Studien, dass Crizanlizumab diese Schmerzkrise reduziert bzw. verhindert, ohne dabei den Patienten durch relevante Nebenwirkungen zu belasten. Deswegen ist aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für unser Arzneimittel gerechtfertigt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Stemmer. – Herzlichen Dank an die klinischen Experten. Herzlichen Dank an die Fragestellerinnen und Fragesteller. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen und entsprechend berücksichtigen. Wir können damit diese Anhörung beenden und machen in zwei Minuten mit Niraparib weiter. Herr Wörmann, wir sehen uns dann wieder. Herr Rasch ist auch dabei. Der Rest wechselt, glaube ich, von den Sachverständigen, von den Firmen. Denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:22 Uhr