

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizanlizumab (Adakveo®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.11.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 8 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 11 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 18 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 21 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 22 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 8 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 13 |
| Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens: Crizanlizumab vs. Placebo | 15 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 21 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AESI | Adverse event of special interest |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BPI-LF | Brief Pain Inventory – Long Form |
| CYP450 | Cytochrom-P450 |
| EDTA | Ethylendiamintetraacetat (Ethylendiamintetraessigsäure) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HLA | Humanes Leukozytenantigen |
| HLE | Hodges-Lehmann Estimator |
| HR | Hazard Ratio |
| HU/HC | Hydroxyurea/Hydroxycarbamid |
| ICD | International Classification of Diseases |
| KI | Konfidenzintervall |
| LSMD | Least-Squares-Mittelwertdifferenz |
| MCS | Mental Component Summary |
| MW | Mittelwert |
| PCS | Physical Component Summary |
| PSGL-1 | P-selectin glycoprotein ligand 1 |
| PT | Preferred Term |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RR | Risk Ratio |
| SF-36v2 | Short Form-36 – Version 2 Health Survey |
| SOC | System Organ Class |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VOC | Vaso-occlusive crisis (vasookklusive Krise) |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Novartis Pharma GmbH |
| Anschrift: | Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Novartis Europharm Limited |
| Anschrift: | Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--|
| Wirkstoff: | Crizanlizumab |
| Handelsname: | Adakveo® |
| ATC-Code: | B06AX01 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 42929 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 15613487 |
| ICD-10-GM-Code | D57.0, D57.1, D57.2 |
| Alpha-ID | I85091, I1837, I75839, I22180, I1840, I22185, I67046, I1839, I22181, I67047, I81745, I22186, I22184, I72442, I27815, I84979, I1841, I84981, I84982, I84980, I85087, I91807, I1836 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| 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. | 28.10.2020 | A |
| | | |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; VOC, vaso-occlusive crisis (vasookklusive Krise) | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | |
| | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|------------------------|-----------------|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| | | |
| | | |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Crizanlizumab ist nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“). Für Crizanlizumab ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung basiert auf der randomisierten kontrollierten Studie SUSTAIN, in der Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurde. Die Ergebnisse beruhen auf der 52-wöchigen Behandlungsphase (Tabelle 1-8):

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: unter Crizanlizumab zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung der **jährlichen Rate vasookklusiver Schmerzkrisen mit Notwendigkeit zur Behandlung in einer medizinischen Einrichtung** (Median der Differenzen (Hodges-Lehmann-Schätzer, HLE): -1,01 [-2,00; 0,00]; $p = 0,010$). Die mediane jährliche Rate konnte unter Crizanlizumab um 45,3% gesenkt werden (1,63 vs. 2,98). Zugleich war der Anteil der Patienten, die die Studie beendet hatten und bei denen keine einzige vasookklusive Schmerzkrise auftrat, unter Crizanlizumab signifikant höher (22,4% vs. 7,7%; $p = 0,018$).

Bei 8,3% der erfassten Krisen kam es dabei zu einer akuten Notfallkomplikation („komplizierte“ Schmerzkrise; gemäß Protokoll definiert als akutes Thoraxsyndrom, Leber- bzw. Milzsequstration oder Priapismus), die übrigen Ereignisse wurden als „unkomplizierte“ Schmerzkrisen eingestuft. Bei nahezu allen Ereignissen war jedoch die Behandlung mit Opioiden notwendig. Eine stationäre Behandlung im Krankenhaus bzw. eine Vorstellung in der Notaufnahme erfolgte in 78,1% der Fälle.

Auch für die **Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise** 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 Schmerzkrise konnte unter Crizanlizumab auf das nahezu Dreifache (4,1 vs. 1,4 Monate), die mediane Zeit bis zur zweiten Krise auf das mehr als Doppelte (10,3 vs. 5,1 Monate) verlängert werden.

Die **jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen** war unter Crizanlizumab ebenfalls statistisch signifikant reduziert (HLE: -1,00 [-1,98; 0,00]; $p = 0,015$).

Die mediane **jährliche Rate der Krankenhaustage** konnte unter Crizanlizumab um 41,8% gesenkt werden (4,00 vs. 6,87 Tage), der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Für die **jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome** sowie die **jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate** zeigten sich, wie aufgrund der geringen Ereigniszahl zu erwarten, ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für **Schmerz** (erhoben mittels BPI-LF) sowie die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (erhoben mittels SF-36v2) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Erhebung erfolgte jedoch nur zu einigen wenigen Zeitpunkten, die nur selten mit einer Schmerzkrise zusammenfielen, weshalb deutliche Effekte nur bedingt zu erwarten sind.

Die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** belegen, dass Crizanlizumab durch ein ausgesprochen gutes Sicherheitsprofil charakterisiert ist. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich für keine der Gesamtraten ein statistisch signifikanter Unterschied und auch auf Ebene der einzelnen SOCs und PTs bzw. AESIs wurden keine relevanten Unterschiede beobachtet. Somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Crizanlizumab.

Zusammenfassend führt Crizanlizumab gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten, klinisch relevanten Reduktion vasookklusiver Schmerzkrisen, der primären Krankheitsmanifestation der Sichelzellerkrankung, ohne die Patienten durch behandlungsbedingte Nebenwirkungen zu belasten.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen | ja |
| | | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie SUSTAIN. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizanlizumab gegenüber Placebo in den Kategorien Morbidität¹, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit ist dabei wie folgt einzustufen (Tabelle 1-8):

Wie die Ergebnisse zur **Morbidität** zeigen, wird unter Crizanlizumab eine statistisch signifikante Reduktion vasookklusiver Schmerzkrisen mit der Notwendigkeit zur Behandlung in einer medizinischen Einrichtung erreicht. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ der Erkrankung. Vaso-okklusive Schmerzkrisen sind eine zentrale Ursache für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität und stellen für die Patienten eine hohe Krankheitslast dar. Für die

¹ Daten zur Mortalität wurden in der SUSTAIN-Studie nicht gesondert erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse dokumentiert (siehe Tabelle 1-8). Insgesamt verstarben jeweils 2 Patienten im Crizanlizumab- bzw. Placebo-Arm (3,0% vs. 3,2%). Nach Einschätzung der Prüfarzte stand keiner der Todesfälle im Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

Einstufung als schwerwiegendes Krankheitssymptom sind bereits alleine die mit einer vaso-okklusiven Krise 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. Dazu kommt die durch die Vasookklusion ausgelöste Organ- und Gewebeschädigung, aufgrund derer jede vaso-okklusive Krise – unabhängig vom Schweregrad der damit assoziierten Schmerzen – mit potenziell gravierenden Folgeschäden verbunden ist, die die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken und ihre Lebenserwartung mindern. Akut besteht bei jeder Schmerzkrise das Risiko ernsthafter, teilweise lebensbedrohlicher Notfallkomplikationen. Bei wiederholtem Auftreten können vaso-okklusive Krisen zur zunehmenden, irreversiblen Schädigung aller Organe führen, so dass letztendlich fast alle Patienten schwere chronische Organinsuffizienzen entwickeln. Auch aufgrund dessen ist eine vaso-okklusive Schmerzkrise als schwerwiegendes Krankheitssymptom zu werten. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie „Morbidity“ deshalb ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Crizanlizumab gegenüber Placebo.

Die Erhebung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** mit Hilfe des SF-36v2 ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch wenn der Zusatznutzen von Crizanlizumab in dieser Kategorie deshalb als **nicht belegt** einzustufen ist, muss berücksichtigt werden, dass nur wenige Erhebungen mit dem Auftreten einer vaso-okklusiven Schmerzkrise zusammenfielen und der verwendete generische Fragebogen möglicherweise krankheitsspezifische Probleme nicht ausreichend erfasst. Tatsächlich zeigen verschiedene Studien, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellerkrankung während einer Schmerzkrise deutlich reduziert ist und eine höhere Krisenhäufigkeit mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert ist. Aufgrund der durch Crizanlizumab bewirkten Verminderung der Krisenhäufigkeit sowie der sehr guten Verträglichkeit des Medikaments, die keine Einschränkung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen erwarten lässt, ist somit von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie auszugehen.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** belegen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens nicht durch ein ungünstiges Sicherheitsprofil von Crizanlizumab eingeschränkt. Im Gegenteil, die Sicherheitsanalyse zeigt, dass sich Crizanlizumab durch eine ausgesprochen gute Verträglichkeit auszeichnet. So wurde unter Crizanlizumab kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet. 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. Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit **keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Crizanlizumab**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der **Gesamtschau** ergibt sich der Zusatznutzen von Crizanlizumab aus der signifikanten Reduktion vasookklusiver Schmerzkrisen, einer schwerwiegenden Krankheitskomplikation, die mit schwersten Schmerzen und dem Risiko lebensbedrohlicher Folgekomplikationen sowie irreversibler Organ- bzw. Gewebeschäden verbunden ist und deshalb wesentlich zur Krankheitslast der Patienten beiträgt. Unter Crizanlizumab wird somit das primäre Ziel einer längerfristigen Therapie, die Reduktion bzw. Verhinderung vasookklusiver Schmerzkrisen, erreicht. Den bedeutsamen Vorteilen von Crizanlizumab stehen dabei keinerlei Nachteile wie z.B. bei den Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt verbleiben also ausschließlich positive Effekte, wobei eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, 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 Zusatznutzen von Crizanlizumab damit für alle Patienten im Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens: Crizanlizumab vs. Placebo

| Endpunktkategorie ^a Endpunkt | Crizanlizumab vs. Placebo Jährliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung gegen Studienbeginn Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Morbidität | | |
| Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen Anteil der Patienten ohne vasookklusive Schmerzkrisen ^d | Median: 1,63 vs. 2,98 Median der Differenzen ^c : -1,01 [-2,00; 0,00] p = 0,010 22,4% vs. 7,7% RR: 2,90 [1,13; 7,46] p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: hoch | Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Zeit bis zur ersten vasookklusiven Schmerzkrise | Median: 4,07 vs. 1,38 Monate HR: 0,50 [0,33; 0,74] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch | Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise | Median: 10,32 vs. 5,09 Monate HR: 0,53 [0,33; 0,87] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: hoch | Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunktkategorie^a Endpunkt | Crizanlizumab vs. Placebo Jährliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung gegen Studienbeginn Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen | Median: 1,08 vs. 2,91 Median der Differenzen ^c : -1,00 [-1,98; 0,00] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: hoch | Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich |
| Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome | Median: 0,00 vs. 0,00 Median der Differenzen ^c : 0,00 [0,00; 0,00] p = 0,780 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Jährliche Rate der Krankenhaustage | Median: 4,00 vs. 6,87 Median der Differenzen ^c : 0,00 [-4,36; 0,00] p = 0,450 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate | Median: 0,00 vs. 0,00 Median der Differenzen ^c : 0,00 [0,00; 0,00] p = 0,477 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schmerz (BPI-LF)^e | | |
| Schmerzintensität | MW ^f : -0,634 vs. -0,310 LSMD: -0,217 [-1,117; 0,682] p = 0,632 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Stärkster Schmerz | MW ^f : -1,000 vs. -0,773 LSMD: -0,170 [-1,512; 1,172] p = 1,000 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Beeinträchtigung durch Schmerz | MW ^f : -1,014 vs. -0,819 LSMD: 0,134 [-1,154; 1,422] p = 0,837 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)^g | | |
| Körperlicher Summenscore (PCS) | MW ^f : 2,688 vs. 0,327 LSMD: 1,601 [-1,762; 4,965] p = 0,348 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Psychischer Summenscore (MCS) | MW ^f : -0,847 vs. 1,441 LSMD: -0,451 [-5,281; 4,378] p = 0,854 | Zusatznutzen nicht belegt |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunktkategorie ^a Endpunkt | Crizanlizumab vs. Placebo Jährliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung gegen Studienbeginn Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Verträglichkeit | | |
| Schwere UEs^h | 18,2% vs. 19,4% RR: 0,94 [0,46; 1,93] p = 0,858 | Größerer/geringerer Schaden nicht belegt |
| SUEs | 25,8% vs. 27,4% RR: 0,94 [0,53; 1,67] p = 0,820 | Größerer/geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbrüche wegen UEs | 3,0% vs. 4,8% RR: 0,63 [0,11; 3,62] p = 0,595 | Größerer/geringerer Schaden nicht belegt |
| UEs, die zum Tod führten | 3,0% ⁱ vs. 3,2% RR: 0,94 [0,14; 6,47] p = 0,937 | Größerer/geringerer Schaden nicht belegt |
| <p>^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).</p> <p>^b Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>^c Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen</p> <p>^d Patienten, die die Studie beendet haben und deren jährliche Rate vasoookklusiver Schmerzkrisen gleich 0 war.</p> <p>^e Höhere Werte stehen für stärkere Schmerzen bzw. eine stärkere Beeinträchtigung (auf einer Skala von 0 bis 10). Eine negative Mittelwertdifferenz (LSMD) zeigt einen Vorteil für Crizanlizumab an.</p> <p>^f Mittlere Änderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</p> <p>^g Höhere Werte stehen für ein besseres Befinden der Patienten (auf einer Skala von 0 bis 100). Eine positive Mittelwertdifferenz (LSMD) zeigt einen Vorteil für Crizanlizumab an.</p> <p>^h Bewertung des Schweregrads nach der folgenden Einstufung: leicht: keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; moderat: Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; schwer: Verhinderung von Alltagsaktivitäten.</p> <p>ⁱ Keiner der beobachteten Todesfälle stand nach Einschätzung der Prüfer im Zusammenhang mit der Prüfmedikation.</p> <p>Abkürzungen: BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LSMD, Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS, Mental Component Summary; MW, Mittelwert; PCS, Physical Component Summary; RR, Risk Ratio; SF-36v2; Short Form-36 – Version 2 Health Summary; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p> | | |

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Sichelzellerkrankung ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine Mutation im Gen für die β -Kette des Hämoglobins verursacht wird. 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.

Vasookklusive Krisen stellen die häufigste Manifestation der Erkrankung dar und sind für über 90% der Krankenhausaufenthalte der Patienten verantwortlich. Durch die Gefäßverschlüsse kommt es zum Gewebsuntergang und einem dadurch ausgelösten nozizeptiven Ischämieschmerz. Akut sind vasookklusive Krisen deshalb mit meist mehrere Tage andauernden stärksten Schmerzen verbunden, die oft eine Behandlung mit starken Schmerzmitteln in der Notaufnahme oder im Krankenhaus erforderlich machen. Zugleich ist jede Schmerzkrise mit dem Risiko von Notfallkomplikationen wie akutem Thoraxsyndrom oder Multiorganversagen assoziiert. Als Folge repetitiver Gefäßverschlusskrisen entstehen im Verlauf zudem bei nahezu allen Patienten schwere chronische Organ- und Gewebeschäden. Da vasookklusive Krisen und deren Folgen das Krankheitsgeschehen bei weitem dominieren, wurde die früher übliche Bezeichnung „Sichelzellanämie“ inzwischen durch den Begriff „Sichelzellerkrankung“ ersetzt.

Basierend auf der Zulassungsindikation umfasst die Zielpopulation von Crizanlizumab Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die bislang verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der Sichelzellerkrankung sind äußerst limitiert. Eine Stammzelltransplantation, die einzig kurative Therapie, kommt lediglich in Einzelfällen zum Einsatz, da sie mit erheblichen Risiken verbunden ist und nur bei Vorliegen eines HLA-identischen Familienspenders möglichst im Kindesalter durchgeführt werden sollte, bevor bereits viele Organe nachhaltig geschädigt sind. Zur präventiven Behandlung vaso-okklusiver Schmerzkrisen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung war bislang ausschließlich Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) zugelassen, das jedoch zu teilweise gravierenden Nebenwirkungen führt. Auch unter HU/HC erleiden außerdem viele Patienten noch immer vasookklusive Krisen. Weiterhin stehen lediglich symptomatische Maßnahmen zur Verfügung wie Analgetika und Hydrierung bei Schmerzkrisen sowie die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei bestimmten Indikationen wie akutem Thoraxsyndrom oder Sequestrationskrisen. Selbst in hoch entwickelten Ländern ist die Erkrankung deshalb mit einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung um mehr als zwei Dekaden assoziiert. Die Lebensqualität der Patienten bis zum frühzeitigen Tod ist dabei häufig sehr schlecht.

Mit der Einführung von Crizanlizumab steht den betroffenen Patienten somit eine wichtige neue Therapieoption mit hervorragender Verträglichkeit zur Verfügung, die sowohl mit als auch ohne begleitende HU/HC-Therapie eine effiziente Reduktion der belastenden vaso-okklusiven Schmerzkrisen bewirkt. Crizanlizumab wird somit einen bedeutenden Beitrag dazu leisten, den therapeutischen Bedarf dieser schweren Erkrankung zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen | 386 – 1.689 |
| | | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen | Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen | beträchtlich | 386 – 1.689 |
| | | | | |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen | Erstes Behandlungsjahr: 99.065,12 € Folgejahre: 91.989,04 € |
| | | |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|-----------------|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | | | | |
| | | | | |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Crizanlizumab sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung im Umgang mit der Sichelzellerkrankung haben.

Die empfohlene Dosis von Crizanlizumab beträgt 5 mg/kg, verabreicht über einen Zeitraum von 30 Minuten als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 2 und danach alle 4 Wochen. Crizanlizumab kann als Monotherapie oder gemeinsam mit HU/HC verabreicht werden.

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen bei 2 Patienten (1,8%), die mit 5 mg/kg Crizanlizumab behandelt wurden, beobachtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen zu überwachen. Im Falle einer schweren Reaktion sollte Crizanlizumab abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Crizanlizumab wurde nicht bei älteren Patienten untersucht. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, da die Pharmakokinetik von Crizanlizumab bei Erwachsenen nicht durch das Alter beeinflusst wird.

Bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse für diese Population ableiten zu können.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizanlizumab bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen. Crizanlizumab wird katabolisch eliminiert (d. h. Abbau in Peptide und Aminosäuren), weshalb eine Dosisänderung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht als erforderlich angesehen wird.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizanlizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren ist nicht erwiesen.

In klinischen Studien wurden bei mit Crizanlizumab behandelten Patienten Beeinträchtigungen bei der automatisierten Bestimmung der Thrombozytenzahl beobachtet, insbesondere wenn EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure)-Röhrchen verwendet wurden. Dies kann zu nicht auswertbaren oder fälschlicherweise erniedrigten Thrombozytenzahlen führen. Es liegen keine Hinweise vor, dass Crizanlizumab *in vivo* eine Verringerung der zirkulierenden Thrombozyten verursacht oder die Aggregation fördert. Um eine Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen abzuschwächen, wird empfohlen, die Untersuchung so schnell wie möglich durchzuführen oder Citrat-Röhrchen zu verwenden.

Wechselwirkungen zwischen Crizanlizumab und anderen Arzneimitteln wurden nicht in entsprechenden Studien untersucht. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450 (CYP450)-Enzyme verstoffwechselt werden, ist nicht zu erwarten, dass Arzneimittel, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP450 sind, einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizanlizumab haben. Aufgrund der Stoffwechselwege von monoklonalen Antikörpern ist außerdem keine Wirkung auf die Exposition von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu erwarten.

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Crizanlizumab bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Crizanlizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind ist nicht auszuschließen.

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen vor. Die verfügbaren präklinischen Daten weisen nicht auf einen Effekt auf die Fertilität unter Crizanlizumab-Behandlung hin.