

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizanlizumab (Adakveo®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.11.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 7 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 7 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 7 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 8 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 8 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 7 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| HU/HC | Hydroxyurea/Hydroxycarbamid |
| PSGL-1 | P-selectin glycoprotein ligand 1 (P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| VOC | Vaso-occlusive crisis (vasookklusive Krise) |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|----------------------|
| Wirkstoff: | Crizanlizumab |
| Handelsname: | Adakveo® |
| ATC-Code: | B06AX01 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|
| 15613487 | EU/1/20/1476/001 | 10 mg/ml | 10 ml |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Crizanlizumab (Adakveo®) ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität an P-Selektin bindet und so die Interaktion mit seinen Liganden wie z. B. PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand 1) verhindert (1, 2). Seit 28.10.2020 ist Crizanlizumab zugelassen zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen 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 (1).

P-Selektin ist ein Adhäsionsmolekül, das auf aktivierten Endothelzellen und Thrombozyten exprimiert wird und eine zentrale Rolle bei Rekrutierung und Aggregation von Leukozyten und Thrombozyten im Rahmen der entzündungsvermittelten Endothelaktivierung spielt (3). Bei der Sichelzellerkrankung kommt es bedingt durch das mit der Erkrankung assoziierte chronische proinflammatorische Milieu zu einer Hochregulation von P-Selektin, was wiederum zu einem hyperadhäsiven Zustand von Gefäßendothel und Blutzellen führt und schließlich in der Entstehung repetitiver Gefäßverschlüsse (Vasookklusionen) resultiert (1, 4, 5). Im Gegensatz zu gesunden Erythrozyten exprimieren Sichelzellen außerdem P-Selektin-Liganden auf ihrer Oberfläche, was die Entstehung von Vasookklusionen ebenfalls fördert (6, 7). Als Folge der Gefäßverschlüsse und dem damit verbundenen Gewebsuntergang kommt es zu den für die Erkrankung charakteristischen vasookklusiven Krisen sowie akuten und chronischen Organ- und Gewebeschäden (8-13). Die P-Selektin-vermittelte multizelluläre Adhäsion stellt somit einen Schlüsselfaktor bei der Pathogenese von Vasookklusionen sowie deren Folgen bei der Sichelzellerkrankung dar (1, 2).

Durch die spezifische Bindung an P-Selektin blockiert Crizanlizumab gezielt die multizelluläre Interaktion zwischen aktivierten Endothelzellen, Thrombozyten, Sichelzellen und Leukozyten und verhindert so effektiv die Entstehung von Gefäßverschlüssen (1, 2).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | 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. | ja | 28.10.2020 | A |
| | | | |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; VOC, vaso-occlusive crisis (vasookklusive Krise) | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation zu Crizanlizumab entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| Keine weiteren Anwendungsgebiete | |
| | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendete Literatur wurde mittels einer unsystematischen Suche in der Datenbank „PubMed“ und einer Freihandsuche im Internet identifiziert. Die administrativen Angaben und die Informationen zum Zulassungsstatus von Crizanlizumab wurden der Fachinformation entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Adakveo. Stand: Oktober 2020.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Kanter J. Crizanlizumab Anti-P-selectin monoclonal antibody Prevention of sickle-cell-related pain crises. *Drugs of the Future*. 2018;43(7):489-99.
3. Wagner DD, Frenette PS. The vessel wall and its interactions. *Blood*. 2008;111(11):5271-81.
4. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013;122(24):3892-8.
5. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood*. 2016;127(7):801-9.
6. Matsui NM, Borsig L, Rosen SD, Yaghmai M, Varki A, Embury SH. P-selectin mediates the adhesion of sickle erythrocytes to the endothelium. *Blood*. 2001;98(6):1955-62.
7. Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr Opin Hematol*. 2002;9(2):101-6.
8. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH): AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankung“; 2. Auflage vom 2. Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.sichelzellerkrankung.info/app/download/9999280585/AWMF-Leitlinie+SCD+V2_0.pdf?t=1594220957.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 797. Screening auf Sichelzellerkrankung (SCD) bei Neugeborenen - Abschlussbericht. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/S18-01_Screening-auf-Sichelzellerkrankung-bei-Neugeborenen_Abschlussbericht_V1-0.pdf. 2019 Jul 25.
10. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32):532-40.
11. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-73.
12. Huss-Mischler K. Sichelzellerkrankung. *Der informierte @rzt*. 2018;8(9):19-21.
13. Dickerhoff R, von Rucker A, Maschmeyer G, Heimpel H. [Problems of adult sickle cell patients in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009;134(22):1179-84.