

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizanlizumab (Adakveo®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Sichelzellkrankheit

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsa-
mem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte An-
wendung

Stand: 25.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	62
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Schätzung der Zahl der SCD-S/S-Patienten in Deutschland basierend auf der Zahl der in Deutschland lebenden Migranten sowie der HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland	22
Tabelle 3-2: Schätzung der Prävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland.....	25
Tabelle 3-3: Geburtenprävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland.....	26
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland.....	27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-6: Auswertung von Routinedaten US-amerikanischer Krankenkassen	31
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	54
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	64
Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	67

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Verlauf von zwei typischen vasookklusiven Schmerzkrisen bei Patienten ohne bzw. mit chronischen Schmerzen in Zeitraum zwischen den Krisen 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
CHO	Chinese Hamster Ovary
CYP450	Cytochrom-P450
DDD	Defined Daily Dose
EDTA	Ethylendiamintetraacetat (Ethylendiamintetraessigsäure)
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HbC	Hämoglobin C
HbF	Hämoglobin F (fetales Hämoglobin)
HbS	Hämoglobin S (Sichelzellohämoglobin)
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatografie)
HU/HC	Hydroxyurea/Hydroxycarbamid
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
NO	Stickstoffmonoxid
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht-steroidales Antirheumatikum)
PK	Populationspharmakokinetik
PRIM	Pregnancy outcomes Intensive Monitoring Programm

RMP	Risikomanagement-Plan
SCD	Sickle cell disease (Sichelzellkrankheit)
SCD-S/β	Sichelzell-β-Thalassämie (Genotyp HbSβ)
SCD-S/S	Homozygote Sichelzellkrankheit (Genotyp HbSS)
SCD-S/X	Kombiniert-heterozygote Sichelzellkrankheit (Genotyp HbSX; X = HbC usw.)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
VOC	Vaso-occlusive crisis (vasookklusive Krise)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Entsprechend der Zulassungsindikation ist Crizanlizumab (Adakveo®) indiziert zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Nach den Angaben der Fachinformation kann Crizanlizumab dabei als Monotherapie gegeben

werden oder als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist (1).

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Crizanlizumab den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten (2). Die Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ wurde am 28.10.2020 im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt (3). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt (4). Für Crizanlizumab ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt (4). In der Zulassungsstudie SUSTAIN wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab bei Patienten mit Sichelzellerkrankung im Vergleich zu Placebo evaluiert. Dabei war auch eine gleichzeitige Therapie mit HU/HC, dem einzigen Arzneimittel, das neben Crizanlizumab über eine arzneimittelrechtliche Zulassung zur Behandlung der Sichelzellerkrankung verfügt, möglich (5-8).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat nicht stattgefunden. Da es sich bei Crizanlizumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt (2, 3), gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen (4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen

Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend (siehe oben).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben stammen aus der Fachinformation zu Crizanlizumab (1), der Kennzeichnung von Crizanlizumab als Orphan Drug durch die Europäische Kommission (2), der Verfahrensordnung des G-BA (4) sowie den Unterlagen zur Zulassungsstudie SUSTAIN (5-8).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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.
2. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation - Humanised monoclonal antibody against P-selectin for the treatment of sickle cell disease. Procedure No.: EMA/COMP/516702/2012. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1034-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-monoclonal-antibody-against-p-selectin_en.pdf. 2012 Sep 25.
3. European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Orphan Maintenance Assessment Report - Adakveo. 2020 Oct 28.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf. 2020 Feb 20.

5. 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.
6. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(5):429-39.
7. Kutlar A, Kanter J, Liles DK, Alvarez OA, Cancado RD, Friedrisch JR, et al. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol.* 2019;94(1):55-61.
8. 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. Clinical study protocol - Amendment 4. 2016 Apr 21.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Sichelzellerkrankung

Definition und Genetik

Die Sichelzellerkrankung (sickle cell disease, SCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine Mutation im Gen für die β -Kette des Hämoglobins, die sogenannte Hämoglobin-S (HbS)-Mutation, verursacht wird. Neben der homozygoten Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) gibt es kombiniert-heterozygote Formen, die zum klinischen Bild der Sichelzellerkrankung führen, wie z. B. die Sichelzeller-HbC-Krankheit (SCD-S/C) und die Sichelzeller- β -Thalassämie, wobei das Thalassämie-Allel entweder vollständig inaktiviert ist (SCD-S/ β^0) oder noch eine gewisse Restaktivität aufweist (SCD-S/ β^+) (1, 2). Selten kann die Sichelzellmutation auch mit anderen anomalen Hämoglobinvarianten kombiniert sein (SCD-S/D, SCD-S/O^{Arab}, SCD-S/Lepore).

Bei allen Varianten macht der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin dabei definitionsgemäß über 50% aus (3). Die am schwersten verlaufenden Formen der Sichelzellerkrankung sind die homozygote Sichelzellerkrankung und die Sichelzeller- β^0 -Thalassämie (1, 4). Der heterozygote Überträgerstatus für die Sichelzellerkrankung hat außer in Extremsituationen (z.B. bei einer Operation an der Herz-Lungen-Maschine) im Allgemeinen keinen Krankheitswert (3). Da die Sichelzellmutation die β -Globin-Kette betrifft und diese erst nach der Geburt die γ -Globin-Kette im fetalen Hämoglobin (HbF) ersetzt, ist das Auftreten von Krankheitssymptomen außerdem erst nach dem Umschalten der fetalen zur adulten Globinsynthese in etwa ab dem 3. bis 4. Lebensmonat zu erwarten (3).

Pathophysiologie

Molekulargenetisch liegt dem Sichelzellerhämoglobin (HbS) eine Punktmutation im Kodon 6 des β -Globin-Gens zugrunde, die eine Substitution der hydrophilen Aminosäure Glutamin durch

ein hydrophobes Valin bewirkt (2, 5). Im Gegensatz zu normalem Hämoglobin, das auch im desoxygenierten Zustand in Erythrozyten gut löslich ist, polymerisiert Sichelzelloxyhämoglobin bei abnehmendem Sauerstoffpartialdruck schnell zu faserartigen Strukturen, was wiederum zur namensgebenden sichelartigen Formveränderung der Erythrozyten führt (3, 6). Folge hiervon sind zwei Phänomene, die die pathophysiologischen Veränderungen bei der Sichelzellerkrankung bestimmen (5, 7):

1. Hämolyse:

Die Polymerisierung des Sichelzelloxyhämoglobins ist zwar bei Sauerstoffaufnahme zunächst wieder reversibel, nach mehrfacher Formveränderung kommt es jedoch zu einer zunehmenden mechanischen Schädigung der Erythrozytenmembran sowie in der Folge zu einer ausgeprägten extra- und intravasalen Hämolyse. Die Lebensdauer von Sichelzellerkrankung-Erythrozyten ist somit deutlich reduziert, weshalb die Erkrankung durch eine lebenslange chronische hämolytische Anämie charakterisiert ist (5, 8).

2. Vasookklusionen:

Im Gegensatz zu gesunden Erythrozyten sind Sichelzellerkrankung-Erythrozyten weniger flexibel und weisen aufgrund von Veränderungen der Membranoberfläche eine erhöhte Adhärenz an Gefäßendothel auf (9, 10), was schließlich im Auftreten der für die Erkrankung kennzeichnenden rezidivierenden Gefäßverschlüsse (Vasookklusionen) resultiert (3, 11). Dabei kommt es in einem komplexen Zusammenwirken verschiedener Mechanismen zu einer Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine, der Aktivierung von Leukozyten, Endothelzellen und Thrombozyten sowie der Entstehung eines chronischen Entzündungszustands, der durch wiederholte Ischämie-Reperfusionen-Zyklen weiter verstärkt wird (10, 12, 13). Eine zentrale Rolle spielt dabei unter anderem die Überexpression verschiedener Zelladhäsionsmoleküle (wie z. B. P-Selektin) und deren Liganden, die einen hyperadhäsiven Zustand von Gefäßendothel und Blutzellen induzieren und die Bildung multizellulärer Aggregate aus aktivierten Endothelzellen, Thrombozyten, Sichelzellen und Leukozyten vermitteln (13-16).

Daneben gibt es ausgeprägte Wechselwirkungen zwischen diesen beiden Phänomenen (7). Beispielsweise kann die Freisetzung von Sichelzelloxyhämoglobin, Arginase und freien Sauerstoffradikalen aus lysierten Sichelzellen einen starken Abfall der Stickstoffmonoxid (NO)-Konzentration in den Gefäßen bewirken. Aufgrund der Funktion von Stickstoffmonoxid als potentes physiologisches Gefäßdilator und Hemmer der Thrombozytenaktivierung führt dies wiederum zu einer gesteigerten Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation, weshalb auch eine gesteigerte hämolytische Aktivität zur Entstehung von Durchblutungsstörungen beitragen kann (8, 17).

Diagnose

Die Diagnose einer Sichelzellerkrankung erfolgt biochemisch durch eine Hämoglobin-Trennungsmethode, heute zumeist mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC) (3). Pathologische Befunde sollen mit einer biochemischen Zweitmethode und/oder molekulargenetisch bestätigt werden (7, 18, 19). Eine eindeutige Differenzierung zwischen verschiedenen Hämoglobinvarianten ist dabei nur mit Hilfe einer Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) oder molekulargenetischen Analyse des β -Globin-kodierenden Gens möglich (7, 18).

Derzeit überprüft der G-BA, ob ein Screening auf Sichelzellerkrankung auch in Deutschland im Rahmen des Neugeborenen-Screenings erfolgen soll (20). Das IQWiG hat in seinem Abschlussbericht bereits festgestellt, dass ein solches Screening bei Neugeborenen, an das sich weitere Interventionen wie eine Angehörigenschulung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern zeigt (11).

Klinik

Das Krankheitsgeschehen wird weniger durch die chronische hämolytische Anämie, an die die Patienten meist gut adaptiert sind, als vielmehr durch vasookklusive Ereignisse und deren Folgen dominiert. Sie sind Ursache für die mit heftigsten Schmerzen verbundenen vasookklusiven Krisen sowie für akute und chronische Organ- und Gewebeschäden. Aus diesem Grund wurde die früher übliche Bezeichnung „Sichelzellanämie“ inzwischen entsprechend der internationalen Nomenklatur durch den Begriff „Sichelzellerkrankung“ ersetzt (4, 21, 22).

Die Sichelzellerkrankung ist eine schwere progressive Systemerkrankung, deren Verlauf sich mit steigendem Lebensalter in der Regel zunehmend verschlechtert. Vasookklusive Schmerzkrisen stellen die häufigste Manifestation der Erkrankung dar und bestimmen in allen Altersklassen das klinische Bild (3, 4). Neben den oft gravierenden Schmerzen ist jede Schmerzkrise mit dem Risiko akuter Notfallkomplikationen wie z. B. dem akuten Thoraxsyndrom assoziiert (3, 23). Weitere akute Organkomplikationen sind zerebrale Infarkte, Nierenversagen, paralytischer Ileus durch Gefäßverschlusskrisen im Mesenterium, Milz- bzw. Lebersequestrationskrise sowie Priapismus (siehe unten) (3, 22). Als Folge repetitiver Gefäßverschlusskrisen entstehen im Verlauf zudem bei nahezu allen Patienten schwere chronische Organ- und Gewebeschäden, die alle Organe betreffen können. Beispiele sind avaskuläre Knochennekrosen, Beinulcera, pulmonale Hypertonie, Kardiomyopathie, Niereninsuffizienz, proliferative Retinopathie sowie kognitive Einschränkungen (3, 6, 22, 24). Eine durch Milzinfarkte verursachte funktionelle Asplenie, die

mit einem erhöhten Risiko für akut lebensbedrohliche Infektionen insbesondere mit bekapselten Erregern einhergeht, manifestiert sich meist schon im frühen Kindesalter (3, 25). Die Folgen einer Vasookklusion variieren somit je nach betroffener Organregion sowie dem Ausmaß der hierdurch ausgelösten Gewebeschädigung. Jede vasookklusive Krise – ob schmerzhaft oder nicht – kann jedoch zu ausgeprägten Organ- und Gewebeschäden führen und damit ernsthafte Konsequenzen für den betroffenen Patienten nach sich ziehen (22, 26).

Die wichtigsten Manifestationen der Sichelzellerkrankung, die in der für die Bewertung relevanten Studie SUSTAIN untersucht wurden, sind im Folgenden detailliert beschrieben:

Akute Schmerzepisoden durch vasookklusive Ereignisse („vasookklusive Schmerzkrisen“)

Vasookklusiv-bedingte Schmerzkrisen stellen die mit Abstand häufigste Komplikation der Sichelzellerkrankung, den häufigsten Grund für eine stationäre Aufnahme im Krankenhaus sowie eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten dar (3, 23, 27, 28). Als Auslöser lassen sich teilweise Faktoren wie Dehydratation, Infektionen, extreme Temperaturen oder Stress vermuten, die meisten Ereignisse treten jedoch ohne ersichtlichen Grund auf (3, 29). Durch Gefäßverschlüsse kommt es zur Infarzierung mit Nekrose und Entzündung der betroffenen Gewebe und der Wahrnehmung eines nozizeptiven Ischämieschmerzes (3, 21). Theoretisch können hiervon alle Gewebe bzw. Organe betroffen sein. Aus nicht ganz geklärten Gründen ist jedoch außergewöhnlich häufig das blutbildende Knochenmark beteiligt, so dass Schmerzkrisen besonders oft die markhaltigen Knochen betreffen. Dabei stimuliert das nekrotische Gewebe die Ausschüttung von Zytokinen und den Einstrom von Gewebsflüssigkeit, wodurch es zur Bildung eines Knochenmarködems kommt, das raumfordernd wirkt und auf das sehr schmerzempfindliche Knochengewebe, vor allem das Periost, drückt (3, 22).

Akut sind vasookklusive Krisen deshalb mit meist mehrere Tage andauernden stärksten Schmerzen verbunden, die für die Patienten klinisch mit am belastendsten sind und häufig eine Behandlung mit starken Schmerzmitteln (Opioiden) in der Notaufnahme oder im Krankenhaus erforderlich machen (3, 6, 23, 27). Schmerzen infolge einer schweren vasookklusiven Krise persistieren manchmal für mehrere Wochen bis Monate (30). Die repetitive Gewebeschädigung sowie das häufige Erleben akuter, teilweise insuffizient behandelter Schmerzepisoden kann zudem zur Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome führen (3, 27), so dass viele Patienten auch ohne Vorliegen einer akuten Schmerzepisode regelmäßig unter Schmerzen leiden (Abbildung 3-1) (31, 32). Dementsprechend nehmen viele Patienten auch an Tagen ohne akute Schmerzkrisen bereits Opioiden ein (32, 33). Die Prävalenz chronischer Schmerzen steigt dabei mit dem Alter: Während nur circa 10% der Kinder im Zeitraum zwischen einzelnen Krisenergebnissen unter chronischen Schmerzen leiden, ist dies bei etwa 50% der erwachsenen Patienten mit Sichelzellerkrankung der Fall (23).

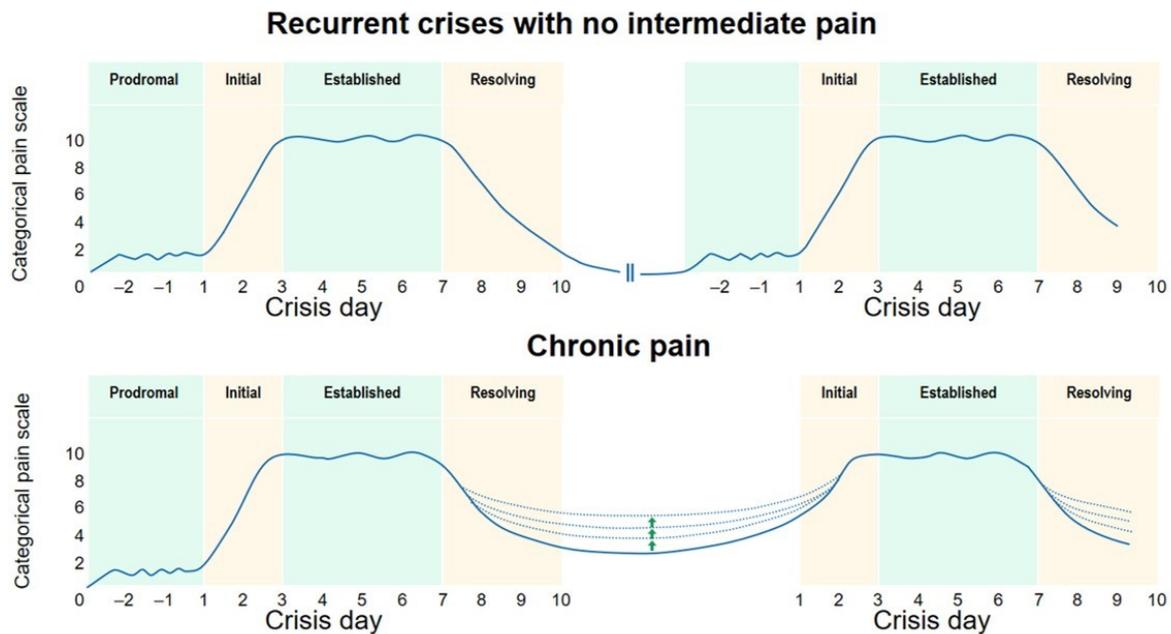


Abbildung 3-1: Verlauf von zwei typischen vasoookklusiven Schmerzkrisen bei Patienten ohne bzw. mit chronischen Schmerzen in Zeitraum zwischen den Krisen

Eine typische Schmerzkrise dauert in der Regel zwischen 7 und 9 Tage (32) und lässt sich in vier distinkte Phasen einteilen (*prodromal*, *initial*, *established*, *resolving*) (23). Quelle: Ballas SK 2012 (23).

Zugleich ist jede Schmerzkrise mit dem Risiko ernsthafter Komplikationen assoziiert, die meist innerhalb der ersten fünf Krisentage auftreten (23, 34, 35). So treten circa 50% der Fälle von akutem Thoraxsyndrom im Zuge einer im Krankenhaus behandelten vasoookklusiven Schmerzkrise auf. Auch Multiorganversagen und plötzlicher Tod sind mögliche Folgen einer vasoookklusiven Krise (23).

Akutes Thoraxsyndrom

Das akute Thoraxsyndrom stellt nach einer Schmerzkrise eine der häufigsten und zugleich schwerwiegendsten Akutkomplikationen der Sichelzellerkrankung dar und ist (bei Erwachsenen) mit einer Mortalität von bis zu 10% belastet (3, 23). Es handelt sich dabei um eine akute, manchmal fulminant verlaufende pulmonale Symptomatik, charakterisiert durch Thoraxschmerzen, Fieber, Tachypnoe, Hypoxie sowie Husten (36). Im Röntgenbild finden sich Verschattungen, die nur schwer von einer Pneumonie zu unterscheiden sind (37). Die Ätiologie ist multifaktoriell: Bei Erwachsenen spielen vor allem Gefäßverschlüsse durch bei einer Schmerzkrise aus dem Knochenmark freigesetzte Fettemboli eine wichtige Rolle, wohingegen bei Kindern vor allem Infektionen ursächlich sind. Auch Hypoventilation, z. B. bei schlecht überwachter parenteraler Opiat-Gabe oder aufgrund von schmerzhaften Knochenkrisen im Bereich der Rippen und des Sternums, oder ein Lungeninfarkt können auslösende Faktoren sein (3, 38). Im Verlauf kommt es zu einer verschlechterten Oxygenierung des Hämoglobins, dadurch zur verstärkten Bildung

von Sichelzellen und somit letztlich zu einem Teufelskreis, der innerhalb von Stunden in einer respiratorischen Insuffizienz und Beatmungspflicht enden kann (3, 38).

Milzsequestration

Die Milzsequestration ist eine akut lebensbedrohliche Komplikation der Sichelzellkrankheit. Sie tritt vornehmlich bei Kleinkindern zwischen 3 Monaten und 5 Jahren auf und ist die zweithäufigste Todesursache von Patienten mit Sichelzellkrankheit in der ersten Lebensdekade (3). Auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind noch Milzsequestrationen möglich, wobei hierbei vor allem Patienten mit Sichelzell-HbC-Krankheit bzw. SCD-S/ β^+ -Thalassämie sowie Patienten mit hohem HbF betroffen sind, da bei diesen die Milzfunktion teilweise noch bis ins Erwachsenenalter erhalten sein kann (3, 39). Typische Hinweise auf eine Milzsequestration ist ein plötzliches Anschwellen der Milz, oft verbunden mit akuten Oberbauchschmerzen, Blässe und schlechtem Allgemeinzustand. Bedingt ist eine Milzsequestration durch ein plötzliches Versacken einer großen Blutmenge in der Milz, das vermutlich durch den Verschluss eines abführenden Milzgefäßes ausgelöst wird (37, 40, 41). Folge ist ein akuter Hämoglobinabfall (meist um mehr als 2-3 g/dl) mit der Gefahr des hypovolämischen Schocks bis hin zum Multiorganversagen (3, 37). Wird nicht umgehend transfundiert, kann eine akute Milzsequestration innerhalb weniger Stunden zum Tod führen (39).

Lebersequestration

Eine akute Lebersequestration stellt ebenfalls eine Notfallkomplikation der Sichelzellkrankheit dar und kann sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen auftreten (3). Sie ist gekennzeichnet durch eine plötzliche Lebervergrößerung, die durch eine Sequestration eines Teils des Blutvolumens in der Leber ausgelöst wird. Wie die Milzsequestration kann sie mit einer lebensbedrohlichen Exazerbation der Anämie verbunden sein (3, 42, 43).

Priapismus

Priapismus, eine unwillentliche, schmerzhafte Erektion mit dem Risiko der Impotenz, betrifft bis zu 35% der männlichen Patienten mit Sichelzellkrankheit (44, 45). Pathophysiologisch liegt eine Obstruktion des venösen Abflusses der Schwellkörper zugrunde, die zur Gewebeischämie und Fibrose führt und schließlich im Verlust der Potenz resultiert (3, 44). Eine Rolle spielt vermutlich auch eine Verarmung an Stickstoffmonoxid bei erhöhter intravasaler Hämolyse (44, 46). Während rezidivierende, selbstlimitierende Episoden von wenigen Minuten bis maximal drei Stunden als „stuttering priapism“ bezeichnet werden, spricht man bei einer schmerzhaften Erektion von länger als drei Stunden von einem „prolongierten Priapismus“. Aufgrund der Schmerzhaftigkeit und vor allem des drohenden Potenzverlusts ist der prolongierte Priapismus ein Notfall: Hält der Priapismus länger als vier Stunden an, droht die erektile Dysfunktion (3).

Verlauf und Prognose

In Afrika sterben auch heute noch regional bis zu 90% aller Kinder mit einer Sichelzellerkrankung vor Vollendung des fünften Lebensjahres (47, 48). In westlichen Industrienationen liegt die Wahrscheinlichkeit, den 18. Geburtstag zu erreichen, inzwischen bei über 95% (49, 50), was vermutlich insbesondere der Vermeidung schwerer Infekte durch eine umfangreiche Infektionsprophylaxe sowie dem frühzeitigen Erkennen von Akutkomplikationen durch Schulung der Eltern betroffener Kinder zuzuschreiben ist (48, 51). Auch in hoch entwickelten Ländern ist die Erkrankung jedoch nach wie vor mit einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung um mehr als zwei Dekaden assoziiert (35, 52-55). Mit zunehmendem Alter mehren sich chronische Organschäden (39). Die meisten Patienten versterben an kardiopulmonalen und renalen Komplikationen der Grunderkrankung (34, 56). Patienten mit häufigen vasookklusiven Schmerzkrisen haben dabei ein erhöhtes Risiko für die Entstehung akuter und chronischer Organkomplikationen (26). Sowohl Häufigkeit als auch Schwere vasookklusiver Krisen sind zudem mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (35, 52, 57, 58). Circa 20% der Todesfälle treten dabei während einer vasookklusiven Krise auf (34).

Definition der Zielpopulation von Crizanlizumab

Gemäß Zulassungsindikation ist Crizanlizumab angezeigt zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) oder als Monotherapie verabreicht werden bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist (59). Die Zielpopulation von Crizanlizumab umfasst somit Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen. Da gemäß der Empfehlung nationaler und internationaler Leitlinien alle Patienten mit Sichelzellerkrankung in diesem Alter – insbesondere bei Auftreten rekurrerender Schmerzkrisen – mit HU/HC behandelt werden sollen (3, 4, 45, 60), ist außerdem davon auszugehen, dass alle Patienten der Zielpopulation entweder mit HU/HC behandelt werden oder eine solche Therapie erwogen, aber (z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten) als nicht geeignet angesehen wurde.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nut-

zens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf

Vasookklusive Schmerzkrisen stellen die mit Abstand häufigste Manifestation der Erkrankung dar und dominieren in allen Altersklassen das klinische Bild (3, 4). Insgesamt sind sie für über 90% der Krankenhausaufenthalte von Patienten mit Sichelzellerkrankung verantwortlich (61), stellen eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten dar (3, 23, 27, 28) und führen zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (62-71). Ziel eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts ist deshalb insbesondere die Reduktion bzw. Verhinderung vasookklusiver Schmerzkrisen (11, 72).

Stammzelltransplantation

Die einzige kurative Therapie der Sichelzellerkrankung ist derzeit eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Diese wird bei Patienten mit Sichelzellerkrankung bislang jedoch nur vereinzelt durchgeführt, 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 durch die Grunderkrankung nachhaltig geschädigt wurden und deshalb auch eine Transplantation schlechter toleriert wird (2, 3, 6). Für die Zielpopulation von Crizanlizumab ist sie deshalb nur von untergeordneter Relevanz.

Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC)

Als medikamentöse Therapie zur Prävention bzw. Verminderung vasookklusiver Schmerzkrisen war bislang ausschließlich HU/HC zugelassen, ein Zytostatikum, das auch bei myeloproliferativen Erkrankungen zum Einsatz kommt (73, 74). Es wirkt über eine gesteigerte HbF-Synthese, die vermutlich indirekte Folge der myelosuppressiven Eigenschaften des Medikaments ist, eine Veränderung der Membraneigenschaften von Erythrozyten, Leukozyten und Endothelzellen sowie eine Erhöhung der endothelialen NO-Freisetzung (60, 75). Allerdings ist die HU/HC-Behandlung mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen wie einer (dosisabhängigen) Myelosuppression mit dem Risiko opportunistischer Infektionen, Ulzera der Haut und der Schleimhäute sowie Azoospermie assoziiert und wird als potenziell karzinogen, teratogen und genotoxisch angesehen (3, 4, 73). Trotz der Behandlung mit HU/HC treten außerdem bei vielen Patienten noch immer Schmerzkrisen auf (76).

Bluttransfusionen

Bei bestimmten (u.a. vasookklusiv bedingten) Akutkomplikationen ist eine Notfalltransfusion von Erythrozytenkonzentraten indiziert (2, 3). Beispielsweise kann eine Bluttransfusion bei

Milz- oder Lebersequestrationskrisen, die mit einer akuten, manchmal lebensbedrohlichen Exazerbation der Anämie verbunden sind, durch die Wiederherstellung eines adäquaten Hämoglobinwertes lebensrettend sein. Akutes Thoraxsyndrom, Schlaganfall und Multiorganversagen stellen ebenfalls Indikationen für eine Notfalltransfusion dar (3, 4, 45). Daneben kann die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch Teil eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts zur Prophylaxe vorhersehbarer Krankheitskomplikationen sein (3). Transfusionen sind jedoch insbesondere wegen der Gefahr der Alloimmunisierung, der Eisenüberladung (Häm siderose) und der Übertragung von Infektionen mit potenziell gravierenden Nebenwirkungen verbunden (3, 45, 77, 78). Die Alloimmunisierung, die zu einer schwerwiegenden Hämolyse und damit einer lebensbedrohlichen Situation führen kann, tritt bei regelmäßig transfundierten Patienten mit Sichelzellerkrankung in etwa 30% der Fälle auf und ist damit wesentlich häufiger als bei Patienten, die aus anderen Indikationen transfundiert werden (3). Bei der Behandlung von Milz- und Lebersequestration ist außerdem zu beachten, dass die Transfusion gesunder Erythrozyten zur Rückkehr sequestrierter Erythrozyten in die Zirkulation führt und es hierdurch zu einer lebensbedrohlichen Hyperviskosität kommen kann (3, 79).

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 transkranialen Dopplersonographie sowie Kindern und Erwachsenen mit vorangegangenen akuten Hirninfarkt zu initiieren (3, 45, 80). Zur primären Behandlung bzw. Prophylaxe von Schmerzkrisen werden Bluttransfusionen dagegen nicht empfohlen (3, 4, 80). Lediglich bei Patienten mit schweren rezidivierenden Schmerzkrisen und sehr hohem Leidensdruck, die nicht auf eine Therapie mit HU/HC ansprechen, kann in Einzelfällen der Einschluss in ein chronisches Transfusionsprogramm erwogen werden (3).

Symptomatische Therapie mit Analgetika

Zur rein symptomatischen Behandlung von Schmerzkrisen werden außerdem Analgetika (insbesondere Opioide) eingesetzt (3, 4, 45). Diese können jedoch weder den Verlauf einer Krise beeinflussen noch das Auftreten möglicher Folgekomplikationen sowie chronischer Organ- und Gewebeschäden verhindern (81). Im Gegenteil, es wird angenommen, dass Opioide über eine ungünstige Veränderung der Erythrozytenmembran sowie verschiedene proinflammatorische Mechanismen krankheitsbedingte Probleme möglicherweise sogar verschärfen, mit einem erhöhten Risiko für den Übergang in ein akutes Thoraxsyndrom assoziiert sind und über den Mechanismus der Opioid-induzierten Hyperalgesie selbst zur Entstehung von Schmerzen beitragen können (81-87). Darüber hinaus sind sowohl leichte Schmerzmittel wie nicht-steroidale

Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) als auch Opioide – insbesondere bei chronischem Einsatz – mit einer Reihe teils schwerwiegender Nebenwirkungen assoziiert. Bei Opioiden besteht außerdem das Risiko von Abhängigkeit und Sucht (23, 27, 45, 88).

Zusammenfassung

Die bislang verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung bzw. Prävention vasookklusiver Schmerzkrisen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung sind somit äußerst limitiert. Selbst in hoch entwickelten Ländern ist die Erkrankung deshalb mit einer erheblichen Verkürzung der Lebenserwartung um mehr als zwei Dekaden assoziiert (35, 52-55). Die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen bis zum frühzeitigen Tod ist dabei häufig sehr schlecht (66, 89-95). Insbesondere das häufige Auftreten vasookklusiver Schmerzkrisen stellt eine hohe Belastung für die betroffenen Patienten dar (23, 27, 61). Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem wirksamen und sicheren Medikament, das das Auftreten vasookklusiver Schmerzkrisen reduzieren oder verhindern und so Prognose und Lebensqualität der Patienten verbessern kann.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Crizanlizumab

Crizanlizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Anti-P-Selektin-Antikörper, der über die spezifische Bindung an P-Selektin die multizellulären Interaktionen zwischen aktivierten Endothelzellen, Thrombozyten, Sichelzellen und Leukozyten effektiv blockiert und so die Entstehung von Gefäßverschlüssen verhindert bzw. reduziert (59, 61). 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 vasookklusiven Schmerzkrisen bewirkt (96-99). Die Zulassung durch die Europäische Kommission für das vorliegende Indikationsgebiet erfolgte am 28.10.2020 (59). Bereits im Januar 2019 hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) Crizanlizumab den Status einer Durchbruchtherapie (Break Through Therapy) zuerkannt und das Medikament in einem beschleunigten Verfahren am 15. November 2019 für die Behandlung von Patienten mit Sichelzellerkrankung zugelassen, um die bestehende Versorgungslücke zu schließen und betroffenen Patienten schnellstmöglich Zugang zu einer wirksamen Therapieoption zu ermöglichen (100).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die

Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Verbreitung der Sichelzellerkrankung ist regional sehr unterschiedlich und korreliert mit der Ausbreitung der Malaria (24, 101). So tritt die Erkrankung vor allem in der afrikanischen Sub-Sahara, in Teilen des östlichen Mittelmeerraums, des Nahen und Mittleren Ostens sowie in Indien auf und wurde durch Migrationsbewegungen global verbreitet (11, 24, 102-104). Die hohe Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Malaria-Endemiegebieten lässt sich vermutlich durch einen Selektionsvorteil erklären, der heterozygote Träger des HbS-Allels gegen letale Verläufe einer Malaria-Erkrankung schützt (2, 37). Gleiches gilt vermutlich für das HbC-Allel und das β -Thalassämie-Allel, die in diesen Populationen ebenfalls besonders häufig sind (2). Dementsprechend liegen die Schätzungen zur Geburtenprävalenz für Afrika bei 106,8 je 10.000, für Europa dagegen lediglich bei 0,7 je 10.000 (101), wobei auch innerhalb Europas deutliche regionale Unterschiede bestehen (103-105). In Deutschland findet sich die Sichelzellerkrankung ausschließlich bei Immigranten aus Endemieregionen, insbesondere aus Afrika (106). In der autochthonen deutschen Bevölkerung wurde das HbS-Allel bislang nicht beobachtet (106).

Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland

Daten zur Epidemiologie der Sichelzellerkrankung in Deutschland sind limitiert. Systematische Erhebungen insbesondere zur Prävalenz der Erkrankung liegen nicht vor (106, 107). Auch das IQWiG stellt dies in seinem Abschlussbericht zum „Screening auf Sichelzellerkrankung (SCD) bei Neugeborenen“ fest (11). In einer im Rahmen der Dossiererstellung durchgeführten Literaturrecherche (108) konnten ebenfalls keine Publikationen identifiziert werden, aus denen sich verlässliche Angaben zur Prävalenz der Erkrankung ableiten lassen. Ende 2016 wurde durch das GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie)-Konsortium Sichelzellerkrankung zwar die Etablierung eines Patientenregisters initiiert (109), Ergebnisse zur Prävalenz lassen sich aus den bislang veröffentlichten Daten (110) jedoch nicht entnehmen.

Aufgrund dessen wurde versucht, die Zahl der in Deutschland lebenden Patienten mit Sichelzellerkrankung mittels zweier Methoden zu schätzen und so auf einen plausiblen Bereich einzugrenzen. Die Schätzung basiert dabei auf:

1. Der Zahl der in Deutschland lebenden Migranten sowie der HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland. Da dies vermutlich eher zu einer Überschätzung führt (siehe unten), wird diese Zahl als Obergrenze der Schätzung herangezogen.

2. Krankenhausdiagnosedaten einer Sichelzellerkrankung sowie Registerdaten zur Zahl der Hospitalisierungen bei Sichelzellerkrankten. Da hierdurch die Zahl der Patienten eher unterschätzt wird (siehe unten), dient diese Zahl als Untergrenze der Schätzung.

Schätzung der Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland basierend auf der Zahl der in Deutschland lebenden Migranten sowie der HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland

In einer Publikation von Kunz und Kollegen aus dem Jahr 2017 (106) wird die Zahl der in Deutschland lebenden Patienten mit einer homozygoten Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) basierend auf der Zahl der in Deutschland lebenden Migranten sowie der HbS-Allelfrequenz im jeweiligen Herkunftsland mit Hilfe des Hardy-Weinberg-Gesetzes auf 3.216 geschätzt. Die Zahl der in Deutschland lebenden Migranten wurde dabei den Angaben des Statistischen Bundesamtes im Ausländerzentralregister aus dem Jahr 2015 entnommen. Um auch die Flüchtlingsströme in den letzten Jahren zu berücksichtigen, wurden analoge Berechnungen basierend auf der aktuellen Publikation des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2019 (111) vorgenommen (Tabelle 3-1). Aus den dargestellten Berechnungen ergibt sich dabei eine geschätzte Zahl von insgesamt 4.966 Patienten mit homozygoter Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) in Deutschland.

Basierend hierauf sowie dem Anteil der Patienten mit homozygoter Sichelzellerkrankung an der Gesamtzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland wurde abschließend die Gesamtzahl der in Deutschland lebenden Patienten geschätzt. Erste Ergebnisse des Patientenregisters der GPOH ergaben, dass von insgesamt 425 diesbezüglich evaluierbaren Patienten 319 (75,1%) eine homozygote Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) aufwiesen (110). Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl von **6.616 Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland**.

Tabelle 3-1: Schätzung der Zahl der SCD-S/S-Patienten in Deutschland basierend auf der Zahl der in Deutschland lebenden Migranten sowie der HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland

Staatsangehörigkeit ^a	Zahl der Personen im Jahr 2019 ^b	HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland	Geschätzte Zahl der SCD-S/S-Patienten
Nigeria	73.515	0,171	2.150
Westafrika ^c	63.140	0,085	456
Kamerun	26.255	0,120	378
Kongo	8.775	0,165	239
Griechenland	363.650	0,026	246
Syrien	789.465	0,025	493
Ghana	37.465	0,087	284
Togo	11.250	0,125	176
Libanon	41.310	0,049	99
Zentralafrika ^d	12.265	0,077	73

Indien	143.725	0,023	76
Kosovo	232.075	0,014	45
Türkei	1.472.390	0,005	37
Frankreich	140.290	0,013	24
Niederlande	151.145	0,011	18
Italien	646.460	0,005	16
Irak	255.050	0,010	26
Albanien	65.895	0,014	13
USA	121.645	0,011	15
Portugal	138.410	0,010	14
Brasilien	49.280	0,017	14
Bulgarien	360.170	0,007	18
Iran	121.835	0,011	15
Großbritannien	93.365	0,009	8
Spanien	177.755	0,007	9
Tunesien	37.230	0,011	5
Serbien	237.755	0,004	4
Ägypten	35.855	0,012	5
Jordanien	12.915	0,017	4
Belgien	29.280	0,008	2
Bosnien und Herzegowina	203.265	0,003	2
Kroatien	414.890	0,002	2
Algerien	18.385	0,007	1
Österreich	186.725	0,002	1
Marokko	78.250	0,003	1
Schweiz	40.755	0,004	1
Montenegro	23.435	0,005	1
Gesamt			4.966

Für Details zu den dargestellten Berechnungen bzw. den Datenquellen siehe Kunz J. B. et al., 2017 (106).

^a Dargestellt sind Länder bzw. Regionen, für die Angaben zur Zahl der Personen im Ausländerzentralregister des Statistischen Bundesamtes (111) sowie eine Schätzung der HbS-Allelfrequenz in der Publikation von Piel F. B. et al., 2013 (104) vorliegen.

^b Angaben gemäß Ausländerzentralregister des Statistischen Bundesamtes (111)

^c ohne Ghana, Nigeria und Togo; Die HbS-Allelfrequenz wurde durch epidemiologische Daten aus Benin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Gambia, Guinea, Guinea-Bissau, Kap Verde, Liberia, Mali, Mauretanien, Niger, Senegal und Sierra Leona geschätzt (106).

^d ohne Kamerun und Kongo; Die HbS-Allelfrequenz wurde durch epidemiologische Daten aus der Zentralafrikanischen Republik geschätzt (106).

Abkürzungen: HbS, Hämoglobin S (Sichelzellhämoglobin); SCD-S/S, homozygote Sichelzellkrankheit (Genotyp HbSS)

Einschränkend ist zu beachten, dass bei dieser Schätzung verschiedene Faktoren unberücksichtigt bleiben wie die reduzierte Lebenserwartung von Patienten mit Sichelzellerkrankung, das Auftreten des Sichelzellallels bei Personen mit Migrationshintergrund, die die deutsche Staatsangehörigkeit besitzen, genetische Beratung bzw. Schwangerschaftsabbrüche nach einer pränatal gestellten Diagnose sowie Partnerschaften zwischen Verwandten bzw. Personen unterschiedlicher Staatsangehörigkeit. Diese Faktoren können dabei sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung der Patientenzahl führen. Da Patienten aus Afrika und hierbei insbesondere aus Nigeria die Schätzung klar bestimmen, diese überwiegend in den letzten Jahren nach Deutschland kamen (111) und Patienten mit Sichelzellerkrankung in diesen Regionen auch heute noch häufig bereits im frühen Kindesalter versterben (47, 48), ist jedoch davon auszugehen, dass es sich insgesamt eher um eine Überschätzung handelt.

Schätzung der Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland basierend auf Krankenhausdiagnosedaten sowie Registerdaten zur Zahl der Hospitalisierungen

Aus der aktuellen Statistik „Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ des Statistischen Bundesamtes (112) geht hervor, dass bei Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2017 aus einer vollstationären Behandlung im Krankenhaus entlassen wurden, bei insgesamt 1.269 Hospitalisierungen die Hauptdiagnose ICD-10 D57.0 („Sichelzellenanämie mit Krisen“) vorlag. Zugleich zeigen Ergebnisse des GPOH-Patientenregisters, dass im ersten Jahr des Follow-ups 147 von 406 diesbezüglich evaluierbaren Patienten aufgrund einer Schmerzkrisis hospitalisiert wurden, wobei ihnen insgesamt 283 Hospitalisierungen mit der Hauptdiagnose ICD-10 D57.0 zuzuordnen waren (110). Basierend hierauf ergibt sich bei entsprechender Hochrechnung eine Zahl von **1.821 Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland**.

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass diese Hochrechnung die Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland wahrscheinlich unterschätzt, da Patienten des GPOH-Registers überwiegend aus großen akademischen Zentren mit Spezialisierung in pädiatrischer Hämatologie rekrutiert wurden und deshalb Patienten mit milderem Krankheitsverlauf, die eher beim Hausarzt oder in nicht-spezialisierten Krankenhäusern behandelt werden, tendenziell seltener erfasst wurden (110). Auch erwachsene Patienten, bei denen die Diagnose „Sichelzellerkrankung“ bei einer Hospitalisierung häufig nur als Nebendiagnose gelistet wird, sind in dem Register deshalb unterrepräsentiert (110). Darüber hinaus basiert die aktuellste Publikation der „Tiefgegliederte Diagnosedaten“ des Statistischen Bundesamtes (112), auf die für die vorliegenden Berechnungen zurückgegriffen wurde, auf Zahlen aus dem Jahr 2017. Da es auch in den letzten Jahren noch zu einer deutlichen Zunahme der Migrantenzahl aus Risikogebieten der Sichelzellerkrankung kam (111), kann auch dies zu einer Unterschätzung der Patientenzahl beitragen.

Zusammenfassung und Ableitung der Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland

Aus den beiden Schätzungen ergibt sich somit eine Spanne von insgesamt **1.821 bis 6.616 Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland**. Diese Zahl stimmt gut mit der Einschätzung des IQWiG überein, nach der die Zahl der in Deutschland lebenden Patienten auf etwa 3.000 geschätzt werden kann (11). Auch in der medizinischen Fachliteratur wird die Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland auf eine Spanne von 3.000 bis 5.000 geschätzt (107).

Zur Ableitung der Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wurde die geschätzte Zahl der in Deutschland lebenden Patienten mit Sichelzellerkrankung in Bezug zur Bevölkerungszahl im jeweils für die Schätzung relevanten Jahr gesetzt (113, 114). Hieraus ergibt sich eine Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland von **0,22 bis 0,80 pro 10.000 Einwohner** (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Schätzung der Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland

	Untergrenze	Obergrenze
Geschätzte Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung	1.821 ^a	6.616 ^b
Bevölkerungszahl im Bezugsjahr	82.792.400 ^c	83.166.711 ^d
Geschätzte Prävalenz	0,22 / 10.000	0,80 / 10.000
^a Schätzung basierend auf Krankenhausdiagnosedaten einer Sichelzellerkrankung mit Krisen (ICD-10 D57.0) im Jahr 2017 (112) sowie Registerdaten zur Zahl der durch Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ^b Schätzung basierend auf der Zahl der in Deutschland lebenden Migranten im Jahr 2019 (111) sowie der HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland ^c Bevölkerungszahl in Deutschland im Jahr 2017 (113) ^d Bevölkerungszahl in Deutschland im Jahr 2019 (114) Abkürzungen: ICD, International Classification of Diseases; HbS, Hämoglobin S (Sichelzellerhämoglobin)		

Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland

Bei hereditären Erkrankungen wird anstelle der Inzidenz die Geburtenprävalenz als Maß für die Zahl der Neuerkrankungen verwendet (115, 116). Dabei wird die Zahl der von der Erkrankung betroffenen Neugeborenen bezogen auf die absolute Anzahl der Lebendgeburten angegeben (116). Basierend auf den im Rahmen der durchgeführten Literaturrecherche (108) identifizierten Publikationen wird die Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland auf einen Bereich von (gerundet) **0,8 bis 4,2 pro 10.000 Lebendgeburten** geschätzt (Tabelle 3-3). Diese Spanne ergibt sich aus den Ergebnissen von vier Pilotprojekten zum Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankung in Deutschland, bei denen insgesamt 117.698 Neugeborene ohne ethnische Vorauswahl im Rahmen des allgemeinen Neugeborenen-Screenings untersucht wurden (117-121). Eine Auswertung von Routinedaten von 398.812 in der AOK versicherten Kindern gibt außerdem die Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland mit 1,96 je 10.000 an (122), was ebenfalls in diesen Bereich fällt.

Dabei ist zu beachten, dass es sich bei der Obergrenze der angegebenen Spanne vermutlich um eine deutliche Überschätzung handelt. So können die Screening-Ergebnisse aus den von Zuwanderung geprägten Stadtstaaten Berlin und Hamburg, die mit einer Geburtenprävalenz von über 4 je 10.000 Neugeborenen die Obergrenze der Spanne bestimmen, wohl nicht als repräsentativ für die gesamte in Deutschland lebende Bevölkerung angesehen werden (Tabelle 3-3). Auch das Ergebnis der AOK-Routinedatenanalyse überschätzt die Geburtenprävalenz in Deutschland vermutlich, da Personen mit Migrationshintergrund in der AOK überproportional vertreten sind (122). Bezogen auf das gesamte Bundesgebiet liegt die Geburtenprävalenz der Sichelzellkrankheit somit vermutlich eher in einem Bereich von etwa 1 – 2 pro 10.000 Lebendgeburten (107).

Tabelle 3-3: Geburtenprävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland

Quelle	Datenbasis	Zahl der untersuchten Neugeborenen	Erhebungszeitraum	Geburtenprävalenz
Lobitz 2014 (117) Frömmel 2014 (118)	Neugeborene in Berlin; Teilnahme am allgemeinen Neugeborenen-Screening	34.084	09/2011 – 11/2012	4,11 / 10.000
Grosse 2016 (119)	Neugeborene in Hamburg; Teilnahme am allgemeinen Neugeborenen-Screening	16.697	01/2013 – 05/2014	4,19 / 10.000
Kunz 2016 (120)	Neugeborenen in Südwest- deutschland aus städtischen und ländlichen Gebieten; Teilnahme am allgemeinen Neugeborenen-Screening, Aus- wertung im Labor Heidelberg	37.838	10/2012 – 02/2013	0,79 / 10.000
Lobitz 2019 (121)	Neugeborene in Berlin und Brandenburg; Teilnahme am allgemeinen Neugeborenen-Screening	29.079	11/2015 – 09/2016	2,4 / 10.000
Pattloch 2019 (122)	Routinedaten der AOK zu versicherten Kindern mit validierter Diagnose einer Sichelzellkrankheit bis zum 5. Geburtstag	398.812	2009/2010 ^a	1,96 / 10.000
^a Geburtsjahr der erfassten Kinder Abkürzungen: AOK, Allgemeine Ortskrankenkasse				

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Veränderungen hinsichtlich der Epidemiologie der Sichelzellerkrankung in Deutschland sind vor allem durch die stetig zunehmende Immigration aus Regionen mit hoher Prävalenz der Erkrankung bedingt. Um abzuschätzen, inwieweit sich die Prävalenz der Sichelzellerkrankung innerhalb der nächsten Jahre verändern wird, wurde eine Vorausberechnung auf Basis der oben geschätzten Patientenzahlen vorgenommen (Tabelle 3-4). Für die geschätzte Veränderung der Obergrenze der Spanne wurde die publizierte Steigerung der Migrantenzahlen aus den jeweiligen Ländern von 2017 auf 2019 (111) linear auf die Jahre 2020 bis 2025 extrapoliert und hieraus gemäß der oben beschriebenen Vorgehensweise die Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland berechnet. Für die geschätzte Entwicklung der Untergrenze der angegebenen Spanne wurde die berichtete Steigerung der Krankenhausdiagnosen von 2015 auf 2017 (112, 123) linear auf die Jahre 2020 bis 2025 extrapoliert und daraus analog zu oben die Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung berechnet. Bei der Kalkulation der zugehörigen Prävalenzen wurde auf die aktuelle Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante 1) zurückgegriffen (124). Zur besseren Nachvollziehbarkeit sind alle Berechnungen in einer Excel-Tabelle im Dateianhang dargestellt (125).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland

Jahr	Spanne	Geschätzte Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung ^{a, b}	Bevölkerungszahl ^c	Prävalenz
2020	Untergrenze	2.169	83.365.000	0,26 / 10.000
	Obergrenze	7.088		0,85 / 10.000
2021	Untergrenze	2.285	83.494.000	0,27 / 10.000
	Obergrenze	7.561		0,91 / 10.000
2022	Untergrenze	2.402	83.591.000	0,29 / 10.000
	Obergrenze	8.033		0,96 / 10.000
2023	Untergrenze	2.518	83.654.000	0,30 / 10.000
	Obergrenze	8.505		1,02 / 10.000
2024	Untergrenze	2.634	83.681.000	0,31 / 10.000
	Obergrenze	8.978		1,07 / 10.000
2025	Untergrenze	2.750	83.672.000	0,33 / 10.000
	Obergrenze	9.450		1,13 / 10.000

^a Schätzung der Untergrenze durch Hochrechnung basierend auf Krankenhausdiagnosedaten einer Sichelzellerkrankung mit Krisen (ICD-10 D57.0) sowie Registerdaten zur Zahl der durch Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung; Die Entwicklung der Patientenzahl wurde durch lineare Extrapolation der Steigerung von 2015 auf 2017 auf die Jahre 2020 bis 2025 geschätzt.

^b Schätzung der Obergrenze durch Hochrechnung basierend auf der Zahl der in Deutschland lebenden Migranten sowie der HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland; Die Entwicklung der Patientenzahl wurde durch lineare Extrapolation der Steigerung von 2017 auf 2019 auf die Jahre 2020 bis 2025 geschätzt.

^c Schätzung gemäß Variante 1 der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (124)

Abkürzungen: HbS, Hämoglobin S (Sichelzellerhämoglobin); ICD, International Classification of Diseases

Wie die Ergebnisse in Tabelle 3-4 zeigen, ist nach dieser Abschätzung in Deutschland mit einem kontinuierlichen Anstieg der Prävalenz der Sichelzellerkrankung zu rechnen. Einschränkend ist jedoch zu berücksichtigen, dass die getroffenen Annahmen die wahre Entwicklung der Prävalenz möglicherweise über- oder unterschätzen. Insbesondere ist unklar, ob die in den Vorjahren beobachteten Veränderungen auf die Folgejahre übertragbar sind.

Zur Entwicklung der Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland liegen derzeit keine verlässlichen Daten vor. Ähnlich wie bei der Prävalenz ist aufgrund der steigenden Zahl an Migranten aus Risikogebieten von einer kontinuierlichen Zunahme in den nächsten Jahren auszugehen. Das Ausmaß dieser Zunahme kann aus den vorliegenden Daten jedoch nicht abgeschätzt werden. Da die Obergrenze der angegebenen Spanne die wahre Geburtenprävalenz in Deutschland zum aktuellen Zeitpunkt vermutlich deutlich überschätzt (siehe oben), kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese auch in den nächsten Jahren nicht überschritten wird. Es wird deshalb angenommen, dass die Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland auch in den Jahren 2021 bis 2025 in einem Bereich von 0,8 bis 4,2 pro 10.000 Lebendgeburten liegen wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Un- sicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (in- klusive Angabe der Unsi- cherheit)
Crizanlizumab	440 – 1.923	386 – 1.689

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Crizanlizumab ist zugelassen zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung (59). Gemäß dieser Zulassungsindikation wurde die Zahl der Patienten in der Zielpopulation von Crizanlizumab anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten in Tabelle 3-5 näher eingegrenzt. Die Berechnung erfolgte in drei Schritten:

1. Berechnung der Anzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung und einem Alter von ≥ 16 Jahren.
2. Berechnung des Anteils der Patienten mit wiederkehrenden vasookklusiven Krisen.
3. Berechnung des Anteils der in der GKV versicherten Patienten.

Zur besseren Nachvollziehbarkeit sind alle Rechenschritte in einer Excel-Tabelle im Dateianhang des vorliegenden Dossiermoduls dargestellt (126).

Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung und einem Alter von ≥ 16 Jahren

Die Berechnung der Zahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung ab 16 Jahren in Deutschland erfolgte analog zu der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Vorgehensweise, wobei bestehende Unsicherheiten durch die Angabe einer Spanne abgebildet wurden. Wie in Abschnitt 3.2.3 wurde die Obergrenze der Spanne über die Zahl der in Deutschland lebenden Migranten sowie die HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland, die Untergrenze über Krankenhausdiagnosedaten einer Sichelzellerkrankung mit Krisen sowie Registerdaten zur Zahl der durch Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung geschätzt. Für die Berechnung wurde dabei die jeweils aktuellste Publikation des Statistischen Bundesamtes herangezogen, in der Daten aus den Jahren 2019 (Ausländerzentralregister) bzw. 2017 (Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten) berichtet sind (111, 112).

Da weder im Ausländerzentralregister noch in den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamtes Angaben speziell für die Gruppe der Personen ≥ 16 Jahren zu finden sind, wurde jeweils auf die Angabe für Personen mit einem Alter von ≥ 15 Jahren zurückgegriffen (111, 112). Aus diesen Berechnungen ergibt sich eine Gesamtzahl von 1.169 bis 5.114 Patienten mit Sichelzellkrankheit ab 16 Jahren in Deutschland.

Anteil der Patienten mit wiederkehrenden vasookklusiven Krisen

Patienten mit wiederkehrenden vasookklusiven Krisen wurden operationalisiert als Patienten mit mindestens zwei vasookklusiven Krisen innerhalb von 12 Monaten. Um eine gesicherte Diagnosestellung zu gewährleisten wurden dabei ausschließlich vasookklusive Krisen berücksichtigt, die zu einem Arztbesuch bzw. der Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung führten und dementsprechend als solche diagnostiziert wurden.

Entsprechende Angaben können einer retrospektiven Analyse von Routinedaten US-amerikanischer Krankenversicherungen von Shah und Kollegen aus dem Jahr 2020 entnommen werden, im Rahmen derer Versorgungsdaten von insgesamt 49.810 Patienten mit Sichelzellkrankheit ausgewertet wurden (127). Dabei wurden Daten der großen staatlichen Krankenversicherungen Medicaid (18.287 Patienten) und Medicare (15.431 Patienten) sowie von privaten Krankenversicherungen (16.092 Patienten) herangezogen. Der dargestellten Auswertung ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patienten mit mindestens zwei vasookklusiven Krisen innerhalb von 12 Monaten bei 37,6% liegt (Tabelle 3-6).

Die Ergebnisse weiterer kürzlich erschienener Analysen von amerikanischen Krankenkassendaten (Shah 2019, Kang 2020 und Desai 2020; Tabelle 3-6) wurden nicht gesondert berücksichtigt, da diese ebenfalls Daten von Medicaid – nicht aber von Medicare und aus dem privaten Sektor – einschlossen und der Zeitraum der Patientenidentifizierung vollständig bzw. größtenteils mit dem der Publikation von Shah 2020 zusammenfiel (128-130). Darüber hinaus umfassten die Auswertungen von Kang 2020 und Desai 2020 auch Kinder sowie (bei Desai 2020) ausschließlich Patienten mit homozygoter Sichelzellkrankheit (SCD-S/S) (128, 129), die im Vergleich zu Patienten mit anderen Genotypen (z.B. SCD-S/C bzw. SCD-S/ β^+) einen schwereren Krankheitsverlauf mit einer höheren Inzidenz vasookklusiver Krisen aufweisen (57, 131). Auch bei diesen Analysen war der Anteil der Patienten mit mindestens zwei vasookklusiven Krisen innerhalb von 12 Monaten jedoch weitgehend mit dem aus der Publikation von Shah 2020 entnommenen Anteil von 37,6% vergleichbar (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Auswertung von Routinedaten US-amerikanischer Krankenkassen

Quelle	Patientenpopulation	Versicherung	Zeitraum der Patientenidentifizierung	Patientenzahl (N)	Anteil der Patienten mit ≥ 2 VOCs in 12 Monaten
Shah 2020 (127)	Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung aus den USA	Medicaid	01/2008 – 12/2014	18.287	46,8%
		Medicare	01/2012 – 12/2016	15.431	43,7%
		privat	01/2000 – 06/2018	16.092	21,2%
		gesamt^a		49.810	37,6%
Shah 2019 (130)	Patienten ab 18 Jahren mit Sichelzellerkrankung aus 14 Bundesstaaten ^b der USA	Medicaid	07/2009 – 12/2012	8.521	33,0%
Kang 2020 (129)	Patienten (2-63 Jahre) mit Sichelzellerkrankung aus Texas	Medicaid	09/2011 – 08/2015	3.368	43,5%
Desai 2020 (128)	Kinder und Erwachsene mit homozygoter Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) aus den USA	Medicaid	2000 – 2013	44.033	45,5%
^a eigene Berechnung ^b Arizona, California, Indiana, Kansas, Kentucky, Minnesota, Nebraska, New Jersey, New Mexico, New York, Oregon, Tennessee, Texas und Virginia Abkürzungen: HbS, Hämoglobin S (Sichelzellerkrankung); SCD-S/S, homozygote Sichelzellerkrankung (Genotyp HbSS); VOC, vaso-occlusive crisis (vaso-okklusive Krise)					

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Crizanlizumab

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Crizanlizumab lässt sich somit wie folgt kalkulieren: Die untere Grenze der Spanne ergibt sich aus der Untergrenze der Gesamtzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung und einem Alter von ≥ 16 Jahren in Deutschland sowie dem Anteil der Patienten mit wiederkehrenden vaso-okklusiven Krisen ($1.169 \times 0,376 = 440$). Die obere Grenze der Spanne ergibt sich aus der Obergrenze der Gesamtzahl Patienten mit Sichelzellerkrankung und einem Alter von ≥ 16 Jahren in Deutschland sowie dem Anteil der Patienten mit wiederkehrenden vaso-okklusiven Krisen ($5.114 \times 0,376 = 1.923$). Insgesamt lässt sich somit eine Spanne von **440 – 1.923 Patienten in der Zielpopulation von Crizanlizumab** angeben (Tabelle 3-5).

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Crizanlizumab

Für die Berechnung der Zahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Crizanlizumab wurde von einem Anteil von 87,84% der GKV-Versicherten an der Bevölkerung ausgegangen, der auf einer Anzahl von 73,05 Millionen GKV-Versicherten im Jahr 2019 (132) sowie einer

Bevölkerungszahl von 83,17 Millionen Einwohnern in Deutschland (114) basiert. Daraus ergibt sich eine Spanne von **386 – 1.689 GKV-Versicherten in der Zielpopulation von Crizanlizumab** (Tabelle 3-5). Unsicher ist dabei, inwieweit der Anteil der in der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung auch für das hier beschriebene Patientenkollektiv repräsentativ ist.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Crizanlizumab	Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen	beträchtlich	386 – 1.689

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4 auf der Basis der Ergebnisse der SUSTAIN-Studie dargelegt, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das gesamte gemäß Zulassung definierte Patientenkollektiv. Die Anzahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Tabelle 3-7 entspricht somit der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-5.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e,

Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern in der Datenbank Pubmed sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert. Auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde außerdem nach aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert.

Abschnitt 3.2.3

Die Informationen in Abschnitt 3.2.3 entstammen einer Recherche zur Prävalenz und Inzidenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und BIOSIS Previews. Die Recherche wurde am 3. April 2020 durchgeführt. Eine Aktualisierung erfolgte am 3. September 2020 sowie am 13. Oktober 2020. Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung oder der Sprache wurden nicht getroffen. Dabei wurden die folgenden Suchstrategien verwendet:

Datenbank	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.10.2020	
Zeitsegment	1946 to October 12, 2020	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Anemia, Sickle Cell/	22590

2	("Sickle Cell Anemia" or " Sickle Cell Anemias" or "Sickle Cell Anaemia" or "Sickle Cell Anaemias" or "Hemoglobin S Disease" or "Hemoglobin S Diseases" or "Sickle Cell Disorders" or "Sickle Cell Disorder" or "Sickling Disorder" or "HbS Disease" or "HbS Diseases" or "Sickle Cell Disease" or "Sickle Cell Diseases" or drepanocyt* or "haemoglobin SS" or "Hb SS disease" or "hemoglobin SS" or meniscocytos* or "sickle anaemia" or "sickle anemia").mp. or "sickle cell".ti,ab.	26188
3	or/1,2	30349
4	exp Epidemiology/	26958
5	exp incidence/ or exp prevalence/	536334
6	(inciden\$ or inziden\$ or prevalen\$ or praevalen\$ or epidemiol\$).mp.	3043440
7	or/4-6	3044155
8	exp Germany/	119576
9	(german* or deutsch*).mp.	252458
10	or/8,9	254715
11	and/3,7,10	27
12	3 and 7	6157
13	limit 12 to german	26
14	or/11,13	47
15	remove duplicates from 14	45

Datenbank	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.10.2020
Zeitsegment	1974 to 2020 October 12

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp sickle cell anemia/	37148
2	("Sickle Cell Anemia" or " Sickle Cell Anemias" or "Sickle Cell Anaemia" or "Sickle Cell Anaemias" or "Hemoglobin S Disease" or "Hemoglobin S Diseases" or "Sickle Cell Disorders" or "Sickle Cell Disorder" or "Sickling Disorder" or "HbS Disease" or "HbS Diseases" or "Sickle Cell Disease" or "Sickle Cell Diseases" or drepanocyt* or "haemoglobin SS" or "Hb SS disease" or "hemoglobin SS" or meniscocytos* or "sickle anaemia" or "sickle anemia").mp. or "sickle cell".ti,ab.	40741
3	or/1,2	41453
4	exp epidemiology/	3510720
5	exp incidence/ or exp prevalence/	1205160
6	(inciden\$ or inziden\$ or prevalen\$ or praevalen\$ or epidemiol\$).mp.	3467583

7	or/4-6	5131195
8	exp Germany/	182383
9	(german* or deutsch*).mp.	484425
10	or/8,9	484492
11	and/3,7,10	94
12	and/3,7	11978
13	limit 12 to german	32
14	or/11,13	119
15	remove duplicates from 14	115

Datenbank	BIOSOS Previews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.10.2020	
Zeitsegment	1995 to 2020 Week 46	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	("Sickle Cell Anemia" or " Sickle Cell Anemias" or "Sickle Cell Anaemia" or "Sickle Cell Anaemias" or "Hemoglobin S Disease" or "Hemoglobin S Diseases" or "Sickle Cell Disorders" or "Sickle Cell Disorder" or "Sickling Disorder" or "HbS Disease" or "HbS Diseases" or "Sickle Cell Disease" or "Sickle Cell Diseases" or drepanocyt* or "haemoglobin SS" or "Hb SS disease" or "hemoglobin SS" or meniscocytos* or "sickle anaemia" or "sickle anemia").mp. or "sickle cell".ti,ab.	20549
2	exp epidemiology/	778847
3	(inciden\$ or inziden\$ or prevalen\$ or praevalen\$ or epidemiol\$).mp.	1659639
4	or/2,3	1659639
5	exp germany/	82162
6	(german* or deutsch*).mp.	154554
7	or/5,6	154554
8	and/1,4,7	37
9	and/1,4	3867
10	limit 9 to german	6
11	or/8,10	41
12	remove duplicates from 11	30

Nach Entfernung von Duplikaten resultierten aus der Recherche insgesamt 144 Treffer, die im Dateianhang des vorliegenden Dossiermoduls dargestellt sind (108).

Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5

Die Informationen in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 beruhen auf einer Recherche zum Anteil der Patienten mit Sichelzellerkrankung und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und BIOSIS Previews. Die Recherche wurde am 8. April 2020 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 2. September 2020 sowie am 12. Oktober 2020 statt. Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung oder der Sprache wurden nicht getroffen. Bei der Auswahl wurden jedoch Publikationen, bei denen die Datenerhebung vor dem Einsatz von Hydroxyurea/Hydroxycarbamid erfolgte, als nicht relevant betrachtet. Folgende Suchstrategien wurden verwendet:

Datenbank	BIOSIS Previews (1995 to 2020 Week 46) Embase (1974 to 2020 October 09) Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily (1946 to October 09, 2020)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	12.10.2020	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp *sickle cell anemia/ or exp *Anemia, Sickle Cell/ or ("Sickle Cell Anemia" or " Sickle Cell Anemias" or "Sickle Cell Anaemia" or "Sickle Cell Anaemias" or "Hemoglobin S Disease" or "Hemoglobin S Diseases" or "Sickle Cell Disorders" or "Sickle Cell Disorder" or "Sickling Disorder" or "HbS Disease" or "HbS Diseases" or "Sickle Cell Disease" or "Sickle Cell Diseases" or drepanocyt* or "haemoglobin SS" or "Hb SS disease" or "hemoglobin SS" or meniscocytos* or "sickle anaemia" or "sickle anemia" or "sickle cell").ti,ab.	82462
2	exp *sickle cell crisis/	554
3	(occlusiv* or crisis* or crise* or vaso-occlusiv* or epidsod*).ti,ab.	249213
4	1 and (2 or 3)	14066
5	("Sickle Cell Anemia" or " Sickle Cell Anemias" or "Sickle Cell Anaemia" or "Sickle Cell Anaemias" or "Hemoglobin S Disease" or "Hemoglobin S Diseases" or "Sickle Cell Disorders" or "Sickle Cell Disorder" or "Sickling Disorder" or "HbS Disease" or "HbS Diseases" or "Sickle Cell Disease" or "Sickle Cell Diseases" or drepanocyt* or "haemoglobin SS" or "Hb SS disease" or "hemoglobin SS" or meniscocytos* or "sickle anaemia" or "sickle anemia" or "sickle cell").ti,ab.	78091
6	5 and (2 or 3)	13928
7	limit 6 to yr=2015-2021	5024

8	remove duplicates from 7	2980
9	6 not 7	8904
10	limit 9 to yr=2005-2021	4935
11	remove duplicates from 10	2929
12	6 not (7 or 10)	3969
13	remove duplicates from 12	2262
14	13 or 11 or 8	8171
15	"conference abstract".pt.	3875549
16	(patent or meeting).pt.	5168182
17	14 not (15 or 16)	4550
18	("sickle-cell" or sickel-cell* or (sickle adj2 cell) or (sickel adj2 cell) or sickle-pain or (sickle adj2 pain)).ti.	54748
19	((pain adj2 cris*) or (sickle adj2 cris*) or (vaso* adj2 cris*) or (vaso* adj2 event*) or (vaso* adj2 episod*)).ti.	2671
20	17 and (18 or 19)	3881
21	(mouse* or mice or rat or rats or murin* or animal*).ti.	4568119
22	20 not 21	3825
23	Letter.pt.	2444609
24	22 not 23	3706

Die Recherche resultierte in insgesamt 3.706 Treffern, die im Dateianhang des vorliegenden Dossiermoduls dargestellt sind (133).

Offizielle Quellen

Darüber hinaus wurden Angaben aus den folgenden öffentlichen und allgemein anerkannten Quellen herangezogen:

- Statistisches Bundesamt (www.destatis.de)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. Lancet. 2017;390(10091):311-23.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. Lancet. 2010;376(9757):2018-31.
3. 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.
4. DGHO Onkopedia Leitlinien. Sichelzellerkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankungen/@@guideline/html/index.html>. Stand: September 2020.
5. Steinberg MH. Sick cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. ScientificWorldJournal. 2008;8:1295-324.
6. Huss-Mischler K. Sichelzellerkrankung. Der informierte @rzt. 2018;8(9):19-21.
7. Grüters-Kieslich A. Anlage zum Antrag der KBV auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5015/2018-05-17_Kinder-RL_Einleitung-Beratungsverfahren-Bewertung-Screening-Sichelzellerkrankung-bei-Neugeborenen_Antrag-Anlage.pdf. 2018 Jan 23.
8. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sick cell disease. J Clin Invest. 2017;127(3):750-60.
9. Gardner RV. Sick Cell Disease: Advances in Treatment. Ochsner J. 2018;18(4):377-89.
10. Telen MJ. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sick cell disease. Blood. 2016;127(7):810-9.
11. 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.
12. Odievre MH, Verger E, Silva-Pinto AC, Elion J. Pathophysiological insights in sick cell disease. Indian J Med Res. 2011;134(4):532-7.
13. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sick cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. Blood. 2013;122(24):3892-8.
14. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sick cell disease pathophysiology. Blood. 2016;127(7):801-9.

15. 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.
16. Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr Opin Hematol*. 2002;9(2):101-6.
17. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, 3rd, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med*. 2002;8(12):1383-9.
18. Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol*. 2018;183(4):648-60.
19. Giordano PC. Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(5):465-79.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3343/2018-05-17_Kinder-RL_Einleitung-Beratungsverfahren-Bewertung-Sichelzellerkrankheit-bei-Neugeborenen.pdf. 2018 May 17.
21. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32):532-40.
22. 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.
23. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood*. 2012;120(18):3647-56.
24. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-73.
25. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis*. 2010;14(1):e2-e12.
26. Bailey M, Abioye A, Morgan G, Burke T, Disher T, Brown S, et al. Relationship between Vaso-Occlusive Crises and Important Complications in Sickle Cell Disease Patients. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):2167.
27. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Ndu IK, Eneh CI, Mbanefo NR, Ezenwosu OU. Vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: current paradigm on pain management. *J Pain Res*. 2018;11:3141-50.

28. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. *Am J Hematol.* 2005;79(1):17-25.
29. Tewari S, Brousse V, Piel FB, Menzel S, Rees DC. Environmental determinants of severity in sickle cell disease. *Haematologica.* 2015;100(9):1108-16.
30. Yale SH, Nagib N, Guthrie T. Approach to the vaso-occlusive crisis in adults with sickle cell disease. *Am Fam Physician.* 2000;61(5):1349-56, 63-4.
31. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):94-101.
32. Smith WR, Scherer M. Sickle-cell pain: advances in epidemiology and etiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:409-15.
33. Smith WR, McClish DK, Dahman BA, Levenson JL, Aisiku IP, de ACV, et al. Daily home opioid use in adults with sickle cell disease: The PiSCES project. *J Opioid Manag.* 2015;11(3):243-53.
34. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(9):1482-6.
35. 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. *N Engl J Med.* 1994;330(23):1639-44.
36. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(11):1154-65.
37. Schmutz M, Speer O, Ozsahin AH, Martin G. Die Sichelzellerkrankung in der Schweiz. Teil 1: Pathophysiologie, Klinik. *Schweiz Med Forum.* 2008;8(33):582-6.
38. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest.* 2016;149(4):1082-93.
39. Dickerhoff R. [Splenic sequestration in patients with sickle cell disease.]. *Klin Padiatr.* 2002;214(2):70-3.
40. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. *Br J Haematol.* 2014;166(2):165-76.
41. Kane I, Nagalli S. Splenic Sequestration Crisis. [Updated 2020 July 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553164/>. Abgerufen am: 08.09.2020.
42. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):483-9; quiz e70.
43. Norris WE. Acute hepatic sequestration in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc.* 2004;96(9):1235-9.

44. Crane GM, Bennett NE, Jr. Priapism in sickle cell anemia: emerging mechanistic understanding and better preventative strategies. *Anemia*. 2011;2011:297364.
45. 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. 2014 Sep.
46. Kato GJ. Priapism in sickle-cell disease: a hematologist's perspective. *J Sex Med*. 2012;9(1):70-8.
47. Kuznik A, Habib AG, Munube D, Lamorde M. Newborn screening and prophylactic interventions for sickle cell disease in 47 countries in sub-Saharan Africa: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:304.
48. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med*. 2011;41(6 Suppl 4):S398-405.
49. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115(17):3447-52.
50. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica*. 2007;92(7):905-12.
51. Prabhakar H, Haywood C, Jr., Molokie R. Sickle cell disease in the United States: looking back and forward at 100 years of progress in management and survival. *Am J Hematol*. 2010;85(5):346-53.
52. 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. *Am J Hematol*. 2014;89(5):530-5.
53. 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.
54. 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.
55. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C, Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep*. 2013;128(2):110-6.
56. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, Solmaz S, Buyukkurt NT, Gereklioglu C, et al. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol*. 2016;95(6):993-1000.
57. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*. 1991;325(1):11-6.

58. Darbari DS, Wang Z, Kwak M, Hildesheim M, Nichols J, Allen D, et al. Severe painful vaso-occlusive crises and mortality in a contemporary adult sickle cell anemia cohort study. *PLoS One*. 2013;8(11):e79923.
59. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Adakveo. Stand: Oktober 2020.
60. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, 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*. 2018;181(4):460-75.
61. Kanter J. Crizanlizumab Anti-P-selectin monoclonal antibody Prevention of sickle-cell-related pain crises. *Drugs of the Future*. 2018;43(7):489-99.
62. Anie KA, Grocott H, White L, Dzingina M, Rogers G, Cho G. Patient self-assessment of hospital pain, mood and health-related quality of life in adults with sickle cell disease. *BMJ Open*. 2012;2(4).
63. Brandow AM, Brousseau DC, Pajewski NM, Panepinto JA. Vaso-occlusive painful events in sickle cell disease: impact on child well-being. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):92-7.
64. Pereira SA, Brener S, Cardoso CS, Proietti AB. Sickle Cell Disease: quality of life in patients with hemoglobin SS and SC disorders. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013;35(5):325-31.
65. McClish Dk, Smith WR, Okhomiuna V, Sop Mouaffo D, Lottenberg R, Chen I, et al. The Association of Painful Crises with Patient Reported Outcomes in Sickle Cell Disease: The SHIP-HU Study. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3509.
66. Dampier C, LeBeau P, Rhee S, Lieff S, Kesler K, Ballas S, et al. Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. *Am J Hematol*. 2011;86(2):203-5.
67. van Tuijn CF, van Beers EJ, Schnog JJ, Biemond BJ. Pain rate and social circumstances rather than cumulative organ damage determine the quality of life in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85(7):532-5.
68. Fisak B, Belkin MH, von Lehe AC, Bansal MM. The relation between health-related quality of life, treatment adherence and disease severity in a paediatric sickle cell disease sample. *Child Care Health Dev*. 2012;38(2):204-10.
69. Dampier C, Lieff S, LeBeau P, Rhee S, McMurray M, Rogers Z, et al. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: a report from the Comprehensive Sickle Cell Centers Clinical Trial Consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(3):485-94.
70. Schlenz AM, Schatz J, McClellan CB, Roberts CW. Responsiveness of the PedsQL to pain-related changes in health-related quality of life in pediatric sickle cell disease. *J Pediatr Psychol*. 2012;37(7):798-807.

71. McClellan CB, Schatz J, Sanchez C, Roberts CW. Validity of the Pediatric Quality Of Life Inventory for youth with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol.* 2008;33(10):1153-62.
72. DGHO Onkopedia Leitlinien. Sichelzellkrankheiten. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/sichelzellkrankheiten/version-18092020T112243/@@guideline/html/index.html>. Stand: Juni 2010.
73. Addmedica. Fachinformation Siklos 100 mg/1000 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
74. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Litalir. Stand: Oktober 2018.
75. Agrawal RK, Patel RK, Shah V, Nainiwal L, Trivedi B. Hydroxyurea in sickle cell disease: drug review. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(2):91-6.
76. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD002202.
77. Chou ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol.* 2012;159(4):394-404.
78. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:439-46.
79. Lee ES, Chu PC. Reverse sequestration in a case of sickle crisis. *Postgrad Med J.* 1996;72(850):487-8.
80. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol.* 2017;176(2):192-209.
81. Gupta K, Jahagirdar O, Gupta K. Targeting pain at its source in sickle cell disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(1):R104-R12.
82. Gupta M, Msambichaka L, Ballas SK, Gupta K. Morphine for the treatment of pain in sickle cell disease. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:540154.
83. Lewing K, Britton K, DeBaun M, Woods G. The impact of parenteral narcotic choice in the development of acute chest syndrome in sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(4):255-60.
84. Kopecky EA, Jacobson S, Joshi P, Koren G. Systemic exposure to morphine and the risk of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(3):140-6.
85. Buchanan ID, Woodward M, Reed GW. Opioid selection during sickle cell pain crisis and its impact on the development of acute chest syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(5):716-24.

86. Birken CS, Khambalia A, Dupuis A, Pastor A, Lee M, Padavattan K, et al. Morphine is associated with acute chest syndrome in children hospitalized with sickle cell disease. *Hosp Pediatr*. 2013;3(2):149-55.
87. Tran H, Gupta M, Gupta K. Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. *Blood*. 2017;130(22):2377-85.
88. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the Risks of Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Older Adults. *Ann Longterm Care*. 2010;18(9):24-7.
89. Bhagat VM, Baviskar SR, Mudey AB, Goyal RC. Poor health related quality of life among patients of sickle cell disease. *Indian J Palliat Care*. 2014;20(2):107-11.
90. McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, Roberts JD, Aisiku IP, Levenson JL, et al. Health related quality of life in sickle cell patients: the PiSCES project. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:50.
91. Anie KA, Steptoe A, Bevan DH. Sickle cell disease: Pain, coping and quality of life in a study of adults in the UK. *Br J Health Psychol*. 2002;7(Part 3):331-44.
92. Beverung LM, Bemrich-Stolz C, Torres S, Panepinto JA. Health-related Quality of Life in Infants With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(8):590-4.
93. Dale JC, Cochran CJ, Roy L, Jernigan E, Buchanan GR. Health-related quality of life in children and adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Health Care*. 2011;25(4):208-15.
94. Adeyemo TA, Ojewunmi OO, Diaku-Akinwumi IN, Ayinde OC, Akanmu AS. Health related quality of life and perception of stigmatisation in adolescents living with sickle cell disease in Nigeria: A cross sectional study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(7):1245-51.
95. Panepinto JA, Bonner M. Health-related quality of life in sickle cell disease: past, present, and future. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):377-85.
96. 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.
97. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(5):429-39.
98. Kutlar A, Kanter J, Liles DK, Alvarez OA, Cancado RD, Friedrisch JR, et al. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol*. 2019;94(1):55-61.

99. 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. Clinical study protocol - Amendment 4. 2016 Apr 21.
100. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves crizanlizumab-tmca for sickle cell disease [online]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizanlizumab-tmca-sickle-cell-disease>. Stand: 15.11.2019.
101. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008;86(6):480-7.
102. Thein MS, Thein SL. World Sickle Cell Day 2016 : A time for appraisal. Indian J Med Res. 2016;143(6):678-81.
103. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. Lancet Glob Health. 2014;2(2):e80-9.
104. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. Lancet. 2013;381(9861):142-51.
105. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(1):39-69.
106. 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. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(7).
107. Lobitz S. Perspektive: Neugeborenen -screening auf Sichelzellerkrankheiten in Deutschland. Kinder- und Jugendmedizin. 2017;17(02):82-6.
108. Novartis Pharma GmbH. Bibliographische Literaturrecherche: Epidemiologie der Sichelzellerkrankheit in Deutschland. 2020 Oct 13.
109. ClinicalTrials.gov - NCT03327428. Sickle-cell disease registry of the GPOH (SichReg): study details [online]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03327428>. Last Update Posted: 2017 Oct 31.
110. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R, Oevermann L, Hakimeh D, Jarisch A, et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(4):e28130.
111. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Ausländische Bevölkerung, Ergebnisse des Ausländerzentralregisters, 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration->

[Integration/Publicationen/Downloads-Migration/auslaend-bevoelkerung-2010200197004.pdf?__blob=publicationFile](#). Erschienen am 15. April 2020.

112. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. 2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publicationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.xlsx;jsessionid=C6CF8F21D01B582BA1130A7ED9B2ABC5.internet8742?__blob=publicationFile. Erschienen am 27. November 2018.
113. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 31.12.2017. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. Zugriff am 22.07.2020.
114. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 31.12.2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. Zugriff am 22.07.2020.
115. Cornel MC. Common language for measures of occurrence of congenital anomalies and genetic diseases: incidence or birth prevalence. *Community Genet.* 1999;2(4):162-4.
116. Mason CA, Kirby RS, Sever LE, Langlois PH. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73(10):690-2.
117. Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(8):1051-3.
118. Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S. Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *Biomed Res Int.* 2014;2014:695828.
119. Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B, et al. The Prevalence of Sickle Cell Disease and Its Implication for Newborn Screening in Germany (Hamburg Metropolitan Area). *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(1):168-70.
120. Kunz JB, Awad S, Happich M, Muckenthaler L, Lindner M, Gramer G, et al. Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. *Ann Hematol.* 2016;95(3):397-402.
121. Lobitz S, Klein J, Brose A, Blankenstein O, Frommel C. Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns. *Ann Hematol.* 2019;98(1):47-53.
122. Pattloch D. [Sickle Cell Disease in Newborns in Germany: Analysis of the AOK Health Insurance Data]. *Gesundheitswesen.* 2019;81(12):986-92.

123. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. 2015. Verfügbar unter: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00043085/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301157015.xlsx. Erschienen am 24. November 2016.
124. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 in Deutschland. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018). Variante 1. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleQualitaetSeparatAUS&levelindex=1&levelid=1599651360353&downloadname=12421-0002#abreadcrumb>. Zugriff am 09.09.2020.
125. Novartis Pharma GmbH. Entwicklung der Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland: Vorausberechnung bis zum Jahr 2025. Excel-Tabelle. Erstellt am 23.07.2020.
126. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Crizanlizumab. Excel-Tabelle. Erstellt am 09.09.2020.
127. Shah NR, Bhor M, Latremouille-Viau D, Kumar Sharma V, Puckrein GA, Gagnon-Sanschagrin P, et al. Vaso-occlusive crises and costs of sickle cell disease in patients with commercial, Medicaid, and Medicare insurance - the perspective of private and public payers. *J Med Econ.* 2020:1-11.
128. Desai RJ, Mahesri M, Globe D, Mutebi A, Bohn R, Achebe M, et al. Clinical outcomes and healthcare utilization in patients with sickle cell disease: a nationwide cohort study of Medicaid beneficiaries. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2497-505.
129. 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. *J Health Econ Outcomes Res.* 2020;7(1):94-101.
130. Shah N, Bhor M, Xie L, Paulose J, Yuce H. Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization. *PLoS One.* 2019;14(7):e0214355.
131. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013;3(10):a011783.
132. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
133. Novartis Pharma GmbH. Bibliographische Literaturrecherche: Häufigkeit rekurrerender Schmerzkrisen bei Sichelzellerkrankung. 2020 Oct 12.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Crizanlizumab	Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung und wiederkehrenden vaso-okklusiven Krisen	Intravenöse Gabe, 5 mg/kg Körpergewicht an Tag 1, nach 2 Wochen und danach alle 4 Wochen	Erstes Behandlungsjahr: 14 Folgejahre: 13	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: kg, Kilogramm; mg, Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Crizanlizumab ist zugelassen zur Prävention wiederkehrender vaso-okklusiver Krisen (VOCs) bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Zulassungsgemäß wird es angewendet als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist. Die empfohlene Dosis laut Fachinformation beträgt 5 mg/kg Körpergewicht verabreicht über einen Zeitraum von 30 Minuten als intravenöse Infusion. Die Gabe von Crizanlizumab erfolgt an Tag 1, nach 2 Wochen und anschließend alle 4 Wochen (1).

Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wird jeweils von einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen, so dass sich im ersten Therapiejahr 14 Behandlungstage und in den Folgejahren 13 Behandlungstage pro Jahr ergeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Crizanlizumab	Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen	Intravenöse Gabe, 5 mg/kg Körpergewicht an Tag 1, nach 2 Wochen und danach alle 4 Wochen	Erstes Behandlungsjahr: 14 Folgejahre: 13
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: kg, Kilogramm; mg, Milligramm</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Crizanlizumab	Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen	Erstes Behandlungsjahr: 14 Folgejahre: 13	4 x 100 mg	Erstes Behandlungsjahr: 56 x 100 mg Folgejahre: 52 x 100 mg
Abkürzungen: kg, Kilogramm; mg, Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Crizanlizumab wurde anhand der Behandlungstage pro Patient pro Jahr multipliziert mit dem Verbrauch pro Gabe berechnet. Für Crizanlizumab ist keine definierte Tagesdosis (DDD) etabliert, die Dosierung wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht berechnet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht wurde von einer Berechnung des durchschnittlichen Körpergewichtes auf Grundlage der amtlichen Repräsentativstatistik abgesehen, da die Gesamtbevölkerung, wie bereits in Kapitel 3.2.3 erläutert, wohl nicht als repräsentativ für das beschriebene Patientenkollektiv angesehen werden kann. Aufgrund der limitierten Datenlage zur Epidemiologie der Sichelzellerkrankung in Deutschland wurden daher Daten aus der Zulassungsstudie SUSTAIN zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 69,4 kg) (2).

Ausgehend von einem Durchschnittsgewicht von 69,4 kg ergibt sich für Crizanlizumab eine Dosis von 347 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher 4 Durchstechflaschen à 100 mg einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beträgt somit 56 Durchstechflaschen à 100 mg im ersten Behandlungsjahr bzw. 52 Durchstechflaschen in den Folgejahren.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Crizanlizumab	1.858,66 € (Adakveo®, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 10 mg/ml, 10-ml-Durchstechflasche)	1.751,27 € (1,77 € ^a ; 105,62 € ^b)
Stand Lauer-Taxe: 01.12.2020		
^a Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V		
^b Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V		
Abkürzungen: mg, Milligramm; ml, Milliliter; SGB, Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Crizanlizumab (Adakveo®) ist in einer Packungsgröße mit einer 10-ml-Durchstechflasche verfügbar. Gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 1. Dezember 2020 beträgt der Apothekenabgabepreis 1.858,66 Euro pro Packung. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte verstehen sich abzüglich der nach §§ 130, 130a SGB V zu gewährenden Rabatte. Diese umfassen derzeit den gesetzlichen Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 Euro auf den Apothekenabgabepreis und den gesetzlichen Herstellerrabatt in Höhe von 7% des Herstellerabgabepreises in Euro. Nach Abzug der Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 1.751,27 Euro pro 10-ml-Durchstechflasche.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Crizanlizumab	Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfs- taxe)	1	Erstes Behandlungsjahr: 14 Folgejahre: 13

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Crizanlizumab anfallen und über die Routineversorgung von Patienten mit Sichelzellerkrankung hinausgehen (1). Daher werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfs-
taxe ergeben, als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	71,00 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 der Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von 71,00 € pro applikationsfertiger Einheit abrechnungsfähig (3).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Crizanlizumab	Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	Erstes Behandlungsjahr: 14 x 71,00 € = 994,00 € Folgejahre: 13 x 71,00 € = 923,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige

GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Crizanlizumab	Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung und wiederkehrenden vaso-okklusiven Krisen	Erstes Behandlungsjahr: 98.071,12 € Folgejahre: 91.066,04 €	-	Erstes Behandlungsjahr: 994,00 € Folgejahre: 923,00 €	Erstes Behandlungsjahr: 99.065,12 € Folgejahre: 91.989,04 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vor Einführung von Crizanlizumab waren die Therapieoptionen im vorliegenden Indikationsgebiet äußerst limitiert. Gegenüber Placebo hat Crizanlizumab sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC), dem bislang einzig zugelassenen Medikament zur präventiven Behandlung schmerzhafter vaso-okklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankung, eine deutlich überlegene Wirksamkeit bei zugleich hervorragender Verträglichkeit gezeigt (siehe Modul 4) (2). Deshalb ist davon auszugehen, dass allen Patienten der relevanten Zielgruppe, die gemäß den Bezugsgrößen in Abschnitt 3.2.3 und den Berechnungen

in Abschnitt 3.2.4 insgesamt 386 bis 1.689 GKV-Patienten umfasst, eine Therapie mit Crizanlizumab zumindest angeboten wird. Wie viele dieser Patienten eine Crizanlizumab-Therapie tatsächlich durchführen, ist basierend auf der limitierten Datenlage sowie vor dem Hintergrund des speziellen Patientenkollektivs (siehe Abschnitt 3.2.3) nur sehr schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren denkbar sind.

In der Fachinformation von Crizanlizumab (1) ist als Kontraindikation lediglich eine „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] sonstigen Bestandteile“ sowie eine „Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen)“ angegeben. Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Crizanlizumab erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Im Rahmen der SUSTAIN-Studie wurde für Crizanlizumab in der zugelassenen Dosierung von 5 mg/kg bei der primären Wirksamkeitsanalyse nach 52 Wochen eine Therapieabbruchrate von 35,8% beobachtet (2). Auch in der Versorgungspraxis ist vermutlich mit einer ähnlichen Abbruchrate zu rechnen.

Es ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit Crizanlizumab überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der oben ausgeführten Überlegungen ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten von Crizanlizumab eher geringer ausfallen als in Abschnitt 3.3.5 dargestellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Kosten des Arzneimittels sind aus der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.12.2020). Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind der Fachinformation von Crizanlizumab sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kostenberechnungen der Jahrestherapiekosten beruhen auf den Angaben aus der Fachinformation und Informationen aus der Zulassungsstudie bei Dosierungen abhängig vom Körpergewicht.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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.
2. 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.
3. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand: 1. März 2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/AM_20200301_Gesamtversion_Anlage_3_idF_der_10.Ergaenzungsvereinbarung.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation für Crizanlizumab entnommen (1).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung im Umgang mit der Sichelzellerkrankung haben.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Anforderungen an die Dosierung sowie an die Behandlungsdauer

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 Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) verabreicht werden.

Wenn eine Dosis versäumt wurde, sollte die Behandlung so bald wie möglich durchgeführt werden.

- Wird Crizanlizumab innerhalb von 2 Wochen nach der ausgelassenen Dosis verabreicht, sollte die Dosisgabe entsprechend des ursprünglichen Dosierungsschemas des Patienten fortgesetzt werden.
- Wird Crizanlizumab mehr als 2 Wochen nach der ausgelassenen Dosis verabreicht, sollte die Dosisgabe danach alle 4 Wochen fortgesetzt werden.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (definiert als Reaktionen, die innerhalb von 24 Stunden auftraten) bei 2 (1,8%) Patienten, die mit 5 mg/kg Crizanlizumab behandelt wurden, beobachtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen zu überwachen, darunter Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Schwindelgefühl, Pruritus, Urtikaria, Schwitzen, Kurzatmigkeit oder Giemen. Im Falle einer schweren Reaktion sollte Crizanlizumab abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Weitere Anforderungen

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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.

Nierenfunktionsstörung

Auf der Basis der Ergebnisse der Populationspharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder moderater Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich. Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind zu begrenzt, um Rückschlüsse für diese Population ableiten zu können.

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crizanlizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 16 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt im Anwendungsgebiet der Prävention von wiederkehrenden vasookklusiven Krisen keinen relevanten Nutzen von Crizanlizumab bei Säuglingen jünger als 6 Monate.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen Bestandteile der Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien wurden infusionsbedingte Reaktionen (definiert als Reaktionen, die innerhalb von 24 Stunden auftraten) bei 2 (1,8%) Patienten, die mit 5 mg/kg Crizanlizumab behandelt wurden, beobachtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen zu überwachen, darunter Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Ermüdung, Schwindelgefühl, Pruritus, Urtikaria, Schwitzen, Kurzatmigkeit oder Giemen. Im Falle einer schweren Reaktion sollte Crizanlizumab abgesetzt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen: Automatisierte Bestimmung der Thrombozytenzahl

In klinischen Studien wurden bei mit Crizanlizumab behandelten Patienten Beeinträchtigungen bei der automatisierten Bestimmung der Thrombozytenzahl (Verklumpung der Thrombozyten) 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 eine fördernde Wirkung auf die Aggregation hat.

Um eine mögliche Beeinträchtigung von Laboruntersuchungen abzuschwächen, wird empfohlen, die Untersuchung so schnell wie möglich durchzuführen (innerhalb von 4 Stunden nach Blutprobenentnahme) oder Citrat-Röhrchen zu verwenden. Bei Bedarf kann die Thrombozytenzahl mittels eines peripheren Blutausstrichs geschätzt werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Crizanlizumab und anderen Arzneimitteln wurden nicht in entsprechenden Studien untersucht.

Monoklonale Antikörper werden nicht durch Cytochrom-P450 (CYP450)-Enzyme verstoffwechselt. Daher ist nicht zu erwarten, dass Arzneimittel, die Substrate, Inhibitoren oder Induktoren von CYP450 sind, einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Crizanlizumab haben. In klinischen Studien zeigten HU/HC bei Patienten keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Crizanlizumab.

Aufgrund der Stoffwechselwege von monoklonalen Antikörpern ist keine Wirkung auf die Exposition von gemeinsam angewendeten Arzneimitteln zu erwarten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Adakveo® bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage von Daten aus Tierversuchen hat Crizanlizumab das Potenzial, Fetusverluste zu verursachen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Adakveo® während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, vermieden werden.

Um die Auswirkungen bei schwangeren Frauen besser bestimmen zu können, wird das medizinische Fachpersonal aufgefordert, alle Schwangerschaften und Komplikationen während der Schwangerschaft (ab 105 Tage vor der letzten Menstruation) dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers zu melden (siehe Packungsbeilage), um eine Überwachung dieser Patientinnen durch das Pregnancy outcomes Intensive Monitoring Programm (PRIM) zu ermöglichen. Darüber hinaus sollten alle unerwünschten Schwangerschaftsereignisse dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, angezeigt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Crizanlizumab nach der Anwendung von Adakveo® in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Crizanlizumab auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchproduktion vor.

Da viele Arzneimittel, darunter auch Antikörper, mit der Muttermilch ausgeschieden werden können, ist ein Risiko für das Neugeborene/Kind nicht auszuschließen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Adakveo® zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Adakveo® auf die Fertilität beim Menschen vor. Die zur Verfügung stehenden präklinischen Daten weisen nicht auf einen Effekt auf die Fertilität unter Crizanlizumab-Behandlung hin.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Adakveo® kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindel, Müdigkeit und Schläfrigkeit können nach Verabreichung von Crizanlizumab auftreten.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet.

Bei Verdacht auf Überdosierung sind allgemeine supportive Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Adakveo® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im folgenden Abschnitt genannten Informationen sind den Anhängen I-III des Durchführungsbeschlusses vom 28.10.2020 der Europäischen Kommission über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel Adakveo[®] entnommen (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab weiter zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Primäranalyse der Phase-III-CSEG101A2301-Studie zu Crizanlizumab mit oder ohne Hydroxyurea/Hydroxycarbamid bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Sichelzellerkrankheit mit vaso-okklusiven Krisen vorlegen.	Primäranalyse des klinischen Studienberichts: Dezember 2025
Um die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Crizanlizumab weiter zu untersuchen, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse der Phase-II-CSEG101A2201-Studie zu Crizanlizumab mit oder ohne Hydroxyurea/Hydroxycarbamid bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit mit vaso-okklusiven Krisen vorlegen.	Klinischer Studienbericht: Dezember 2025

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind entsprechend den Vorgaben dem European Public Assessment Report entnommen (3). Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsbedingte Reaktionen	Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 4.8	Keine weiteren Maßnahmen
Wichtige potenzielle Risiken		
Auswirkungen auf die Hämostase (Blutung)	Keine Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Keine weiteren Maßnahmen
Immunogenitätsbezogene klinische Konsequenzen	Aufnahme in die Fachinformation im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)	Keine weiteren Maßnahmen
Infektionen	Keine Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Keine weiteren Maßnahmen
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheit	Keine Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Keine weiteren Maßnahmen
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Aufnahme in die Fachinformation im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)	Keine weiteren Maßnahmen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Anwendung von Crizanlizumab wurden der Fachinformation entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen den Anhängen I-III des Durchführungsbeschlusses vom 28.10.2020 der Europäischen Kommission über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel Adakveo® (2) sowie dem European Public Assessment Report (3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden

"Adakveo - Crizanlizumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates mit Anhängen I bis III. 2020 Oct 28.

3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Adakveo. Procedure No.: EMEA/H/C/004874/0000. 2020 Jul 23.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-17: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben der Fachinformationen von Crizanlizumab geben den Stand vom Oktober 2020 wieder (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Der Einsatz von Crizanlizumab erfordert keine weitere ärztliche Leistung (1). Folglich sind keine Anpassungen des EBM-Katalogs notwendig.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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