



IQWiG-Berichte – Nr. 1050

**Crizanlizumab
(Sichelzellkrankheit) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-28
Version: 1.0
Stand: 24.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Crizanlizumab (Sichelzellkrankheit) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.11.2020

Interne Auftragsnummer

G20-28

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Dominik Schierbaum
- Reza Fathollah-Nejad
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Crizanlizumab, Anämie – Sichelzellen-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Crizanlizumab, Anemia – Sickle Cell, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	8
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HbS	Hämoglobin S (Sichelzellhämoglobin)
HC	Hydroxycarbamid
HU	Hydroxyurea
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
VOC	vasookklusive Krise

1 Hintergrund

Crizanlizumab ist ein Arzneimittel zur Prävention wiederkehrender vasoookklusiver Krisen (VOCs) bei Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit. Crizanlizumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

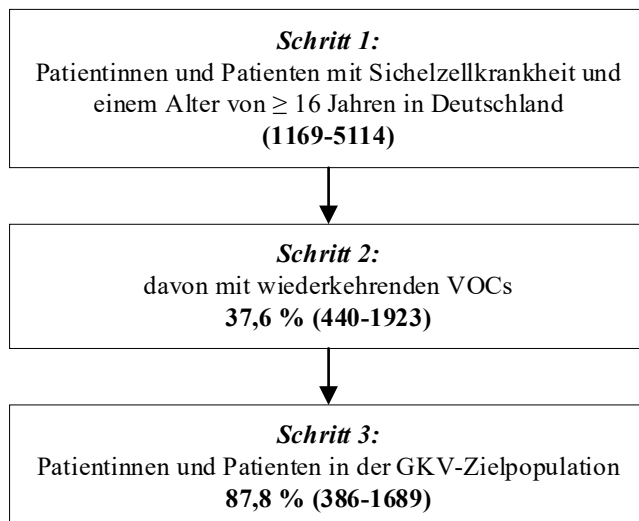
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Sichelzellkrankheit stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [2]. Demnach wird Crizanlizumab angewendet zur Prävention wiederkehrender VOCs bei Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit. Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea (HU) / Hydroxycarbamid (HC) gegeben werden oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von HU / HC nicht geeignet oder unzureichend ist.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; VOC: vasoookklusive Krise

Abbildung 1: Vorgehen des pU zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit und einem Alter von ≥ 16 Jahren in Deutschland

Der pU schätzt als Ausgangsbasis eine Spanne für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit und einem Alter von ≥ 16 Jahren über 2 Wege:

Für die Untergrenze entnimmt der pU einer Publikation des Statistischen Bundesamtes zu den Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [3] die Anzahl der im Berichtsjahr 2017 erfassten Fälle vollstationär behandelter Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 15 Jahren und der Hauptdiagnose D57.0 (Sichelzellenanämie mit Krisen) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Zudem verweist der pU auf eine Auswertung des deutschen Registers zur Sichelzellkrankheit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) [4]. Seiner Angabe nach konnten gemäß dieser Analyse 406 hinsichtlich dieses Merkmals auswertbaren Patientinnen und Patienten 283 Hospitalisierungen mit der Hauptdiagnose D57.0 gemäß ICD-10 innerhalb des 1. Jahres nach der Registrierung zugeordnet werden [4]. Dieses Verhältnis überträgt der pU auf die Anzahl der vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 15 Jahren mit der Hauptdiagnose D57.0 gemäß ICD-10 und ermittelt so für die Untergrenze näherungsweise eine Anzahl von 1169 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit und einem Alter von ≥ 16 Jahren in Deutschland.

Für die Schätzung der Obergrenze orientiert sich der pU an der Methodik einer Publikation von Kunz et al. aus dem Jahr 2017 [5]. Anhand der Anzahl der in Deutschland lebenden Migrantinnen und Migranten mit ausländischer Staatsangehörigkeit mit einem Alter von ≥ 15 Jahren sowie der Allelfrequenz für das Hämoglobin S (HbS; Sichelzellhämoglobin) im jeweiligen Herkunftsland schätzt der pU die Anzahl der in Deutschland lebenden Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 15 Jahren mit einer homozygoten Sichelzellkrankheit. Der pU entnimmt hierfür einer Publikation des Statistischen Bundesamtes die auf Basis von Angaben des Ausländerzentralregisters [6] ermittelte Anzahl der in Deutschland lebenden Migrantinnen und Migranten nach ausländischer Staatsangehörigkeit zum 31.12.2019. Die Angaben zu den HbS-Allelfrequenzen im jeweiligen Herkunftsland entstammen einer Schätzung von Piel et al. aus dem Jahr 2013 [7]. Zur Hochrechnung auf die Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit einer Sichelzellkrankheit zieht der pU erneut das Register der GPOH zur Sichelzellkrankheit in Deutschland heran [4]. Dieser Quelle entnimmt er, dass von 425 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit verfügbarem Genotyp 319 eine homozygote Sichelzellkrankheit aufweisen. Mithilfe dieses Verhältnisses schätzt der pU für die Obergrenze näherungsweise eine Anzahl von 5114 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit und einem Alter von ≥ 16 Jahren in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit wiederkehrenden VOCs

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit wiederkehrenden VOCs als Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 diagnostizierten VOCs innerhalb von 12 Monaten. Für den

Anteil dieser Patientinnen und Patienten setzt der pU einen Anteilswert in Höhe von 37,6 % an. Dieser basiert auf einer Routinedatenanalyse von Shah et al. [8], in der u. a. Daten zu ambulanten, stationären oder als Notfall behandelten VOCs von insgesamt 49 810 US-amerikanischen Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit ausgewertet wurden. Übertragen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit und einem Alter von ≥ 16 Jahren in Deutschland schätzt der pU für diesen Schritt eine Anzahl von 440 bis 1923 Patientinnen und Patienten mit wiederkehrenden VOCs.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 87,8 % [9,10] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 386 bis 1689 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU kann anhand der Angaben in Modul 3 A sowie von öffentlich zugänglichen Quellen rechnerisch nachvollzogen werden. Insbesondere auf folgende methodische Aspekte ist jedoch hinzuweisen, da sie zu Unsicherheiten bzw. in Schritt 2 zu einer tendenziellen Unterschätzung der vom pU geschätzten Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation führen:

Zu Schritt 1

Für die Untergrenze verwendet der pU Angaben zu vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit Hauptdiagnose D57.0 im Berichtsjahr 2017. Bei der herangezogenen Analyse des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit [4] ist zu berücksichtigen, dass der Großteil (ca. 71,5 %) der beobachteten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Registrierung < 16 Jahre alt war. Diese Altersgruppe ist nicht Bestandteil der Zielpopulation. Die Verwendung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit stationären Aufenthalten auf Basis des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit [4] führt daher für die Untergrenze zu erhöhter Unsicherheit, da der Anteil zur Hochrechnung von Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose D57.0 ab einem Alter von 15 Jahren angewendet wird. Sowohl der pU als auch die Autorinnen und Autoren der Analyse des GPOH-Registers Sichelzellkrankheit [4] weisen darauf hin, dass insbesondere bei Erwachsenen, die der stationären Betreuung bedürfen, die Sichelzellkrankheit häufig als Nebendiagnose anstatt als Hauptdiagnose codiert wird. Dieser Aspekt – in Kombination mit der geringen Anzahl an Erwachsenen im herangezogenen Register – führt daher tendenziell zu einer Unterschätzung der Untergrenze. Ferner weisen die Autorinnen und Autoren darauf hin, dass die ausgewerteten Daten vor allem von großen pädiatrischen Zentren stammen. Dies kann, wie auch der pU in Modul 3 A erläutert, in einer Untererfassung von Patientinnen und Patienten mit leichteren Verläufen, die eher in kleineren Einrichtungen oder hausärztlich betreut werden, resultieren. Zudem weist der pU darauf hin, dass die Berechnungen auf Diagnosedaten des Jahres 2017 zurückgehen [3]. Da es laut pU in den Jahren danach zu einer Zunahme der Anzahl der Migrantinnen und Migranten aus Risikogebieten der Sichelzellkrankheit kam [6], kann dies seiner Angabe nach ebenfalls zu einer Unterschätzung der Patientenzahl beitragen.

Bei der Schätzung der Obergrenze führen unter anderem die folgenden Aspekte zu Unsicherheiten, die u. a. auch vom pU in Modul 3 A genannt werden:

Zum einen ist zu berücksichtigen, dass durch das Vorgehen des pU ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer nicht deutschen Staatsbürgerschaft erfasst werden und damit Migrantinnen und Migranten mit deutscher Staatsbürgerschaft unberücksichtigt bleiben.

Zum anderen basieren die Angaben zur HbS-Allelfrequenz auf Schätzungen zur Häufigkeit des HbS-Allels in den Herkunftsländern [7]. Ob die auf dieser Basis geschätzte Häufigkeit der Sichelzellkrankheit auf die in Deutschland lebenden Patientinnen und Patienten mit dem jeweiligen Migrationshintergrund anwendbar ist, ist unsicher.

Ferner bleiben die geringere Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit homozygoter Sichelzellkrankheit, sowie Partnerschaften zwischen Verwandten bzw. Personen unterschiedlicher Staatsangehörigkeit als auch die Möglichkeit der genetischen Beratung bzw. von Schwangerschaftsabbrüchen nach einer pränatal gestellten Diagnose durch die gewählte Methodik unberücksichtigt und tragen zur Unsicherheit bei der Schätzung der Obergrenze bei.

Zu Schritt 2

Zur Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit behandlungsbedürftigen VOCs verweist der pU auf eine Analyse von US-amerikanischen Versorgungsdaten von Shah et al. [8]. Es ist fraglich, inwieweit die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der herangezogenen Routinedatenanalyse werden ausschließlich diejenigen VOCs erfasst, die im Rahmen eines Notfalls, ambulant oder stationär behandelt wurden [8]. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass VOCs nicht immer in einem unmittelbaren Arztkontakt resultieren, sondern z. B. auch per Selbstmedikation zu Hause behandelt werden können. Auf die große Anzahl an häuslich behandelten VOCs wird beispielsweise von Shah et al. selbst [8] als auch in deutschen Leitlinien zur Sichelzellkrankheit hingewiesen [11,12]. Da Crizanlizumab gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zur Prävention aller wiederkehrenden VOCs angezeigt ist [2], führt dieses Vorgehen zu einer Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit wiederkehrenden VOCs.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Insgesamt rechnet der pU mit einem Anstieg der Prävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland. Angelehnt an das in Schritt 1 beschriebene Vorgehen, erwartet er einen Anstieg aller Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit in Deutschland auf 2750 bis 9450 Patientinnen und Patienten bis zum Jahr 2025. Für die Untergrenze schreibt der pU nach eigenen Angaben die Hochrechnungen auf Basis der Anzahl der vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose D57.0 gemäß ICD-10 aus den Jahren 2015 [13] und 2017 [3] linear auf die Jahre 2020 bis 2025 fort. Für die Obergrenze extrapoliert er die Hochrechnungen basierend auf den vom Statistischen Bundesamt berichteten Anzahlen an

Migrantinnen und Migranten mit ausländischer Staatsangehörigkeit von 2017 bis 2019 [6] ebenfalls linear auf die Jahre 2020 bis 2025. Der pU merkt dabei an, dass durch die getroffenen Annahmen die tatsächliche Entwicklung der Prävalenz der in Deutschland lebenden Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit unter- oder überschätzt sein kann.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Crizanlizumab kann gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet als Zusatztherapie zu HU / HC gegeben werden oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von HU / HC nicht geeignet oder unzureichend ist [2]. Für die Kosten von HU / HC macht der pU in Modul 3 A keine Angaben.

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Crizanlizumab macht der pU Angaben sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für die Folgejahre. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die Angaben zu den Folgejahren dargestellt und bewertet, da es sich bei der Sichelzellkrankheit um eine chronische Erkrankung handelt und der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen ist [2].

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Crizanlizumab sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach wird Crizanlizumab 1-mal alle 4 Wochen als intravenöse Infusion verabreicht.

3.2.2 Verbrauch

Der pU setzt – in Übereinstimmung mit der Fachinformation [2] – einen Verbrauch von 5 mg/kg Körpergewicht pro Gabe an.

Für seine Berechnungen legt der pU seiner Angabe nach das durchschnittliche Körpergewicht der Patientinnen und Patienten der Zulassungsstudie SUSTAIN (69,4 kg) zugrunde. Sowohl auf dieser Basis als auch bei einer näherungsweise Berechnung unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichtes von Erwachsenen in der Allgemeinbevölkerung (77,0 kg [14]), ergibt sich ein Verbrauch von 4 Durchstechflaschen à 100 mg pro Gabe.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Crizanlizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Der pU berücksichtigt dabei den ab dem 01.07.2020 bis zum 31.12.2020 gesenkten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [15]).

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU erläutert, dass er ausschließlich die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe zur Herstellung parenteraler Lösungen ergeben, als sonstige GKV-Leistungen aufführt. Seiner Angabe nach ergeben sich aus der Fachinformation keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die regelhaft bei der Anwendung von Crizanlizumab anfallen und über die Routineversorgung von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit hinausgehen. Laut Fachinformation können jedoch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes für die Infusionstherapie angesetzt werden [2].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Crizanlizumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 91 989,04 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von Crizanlizumab gemäß Fachinformation [2] dar. Er geht in diesem Zusammenhang davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen keine Therapie mit Crizanlizumab erhalten werden.

Der pU erläutert, dass es aufgrund der limitierten Datenlage nur schwer vorherzusagen sei, wie viele der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tatsächlich eine Therapie mit Crizanlizumab erhalten. Ferner geht er davon aus, dass Crizanlizumab überwiegend im ambulanten Bereich eingesetzt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Crizanlizumab wird angewendet zur Prävention wiederkehrender VOCs bei Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit.

Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea (HU) / Hydroxycarbamid (HC) gegeben werden oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von HU / HC nicht geeignet oder unzureichend ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Crizanlizumab	Prävention wiederkehrender VOCs bei Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit	386–1689	Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen Unsicherheiten in den einzelnen Berechnungsschritten, wobei Schritt 2 tendenziell zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation führt.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: vaso-okklusive Krise

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf ein Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Crizanlizumab ^b	Prävention wiederkehrender VOCs bei Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit	91 066,04 ^c	0	923,00	91 989,04	Die angegebenen Arzneimittelkosten sowie die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.
<p>a. Angabe des pU b. Crizanlizumab kann als Zusatztherapie zu HU / HC gegeben werden oder als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von HU / HC nicht geeignet oder unzureichend ist [2]. Für die Kosten von HU / HC macht der pU in Modul 3 A keine Angaben. c. Die Angabe beruht auf einem Mehrwertsteuersatz von 16 %.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HC: Hydroxycarbamid; HU: Hydroxyurea; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: vasookklusive Krise</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Novartis Pharma. Fachinformation Adakveo. Stand: Oktober 2020.
3. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. 2017 [online]. 2018. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.xlsx;jsessionid=C6CF8F21D01B582BA1130A7ED9B2ABC5.internet8742?__blob=publicationFile.
4. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(4): e28130. <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.28130>.
5. Kunz JB, Cario H, Grosse R et al. The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(7). <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.26550>.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Ausländische Bevölkerung, Ergebnisse des Ausländerzentralregisters, 2019 [online]. 2020. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Migration-Integration/Publikationen/Downloads-Migration/auslaend-bevoelkerung-2010200197004.pdf?__blob=publicationFile.
7. Piel FB, Patil AP, Howes RE et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet* 2013; 381(9861): 142-151. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61229-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61229-X).
8. Shah NR, Bhor M, Latremouille-Viau D 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. <https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2020.1813144>.
9. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stand: 31.12.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.

11. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“; 2. Auflage vom 2. Juli 2020 [online]. 2020. URL: https://www.sichelzellkrankheit.info/app/download/9999280585/AWMF-Leitlinie+SCD+V2_0.pdf?t=1594220957.
12. DGHO Onkopedia Leitlinien. Sichelzellkrankheiten. Stand: September 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
13. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. 2015 [online]. 2016. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00043085/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301157015.xlsx.
14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
15. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil I 2020; (31): 1512-1516.