

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. März 2021

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

Crizanlizumab

veröffentlicht am 1. März 2021

Vorgangsnummer 2020-12-01-D-591

IQWiG Bericht Nr. 1051

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Crizanlizumab (Adakveo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Schmerzkrisen / Hospitalisation
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Crizanlizumab (Adakveo®) ist das erste Verfahren für ein neues Arzneimittel bei der Sichelzellerkrankung. Crizanlizumab ist zugelassen bei Patient*innen ≥ 16 Jahren zur Prävention rezidivierender vaso-okklusiver Krisen bei Sichelzellerkrankung. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	hohe Aussagesicherheit	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Auf die früher übliche Bezeichnung Sichelzellanämie sollte entsprechend der internationalen Nomenklatur verzichtet werden, da erstens nicht alle Formen der Sichelzellerkrankung mit einer Anämie einhergehen und zweitens nicht die Anämie, sondern die Hämolyse und die durch Gefäßverschluss bedingten Krisen und deren Folgen das Krankheitsgeschehen bei weitem dominieren.
- Standard in Prävention von rezidivierenden, vaso-okklusiven Schmerzkrisen ist Hydroxycarbamid.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist SUSTAIN, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie mit 132 Patient*innen.
- Crizanlizumab führte zur signifikanten Reduktion der Rate vaso-okklusiver Krisen (VOC) von 2,98/Jahr im Placebo-Arm auf 1,6/Jahr im Verum-Arm ($p=0,01$) und zu einer Senkung der Krankenhaustage mit 6,87 vs 4,00 Tage (n.s.).

Die Sichelzellerkrankung ist eine sehr morbiditätsträchtige Erkrankung mit hohem ungedecktem, medizinischem Bedarf. Crizanlizumab ist eine wirksame Option zur Prävention von VOC bei Patient*innen unter Therapie mit Hydroxyurea oder bei Patient*innen, die aufgrund von Nebenwirkungen keine Therapie mit Hydroxyurea erhalten können.

2. Einleitung

Der Begriff Sichelzellerkrankung umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch das Hämoglobin S - allein oder in Kombination mit einer anderen β -Globin-Mutation - verursacht werden [1, 2].

Die Sichelzellerkrankung ist in Deutschland eine seltene Erkrankung. Inzidenz und Prävalenz haben aber in den letzten Jahren durch die Migration deutlich zugenommen. In Deutschland lebten 2017 schätzungsweise mindestens 3.000 Kinder und Erwachsene mit Sichelzellerkrankungen [3].

Die Prognose von Patient*innen mit Sichelzellerkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten langsam verbessert. In Ländern mit Neugeborenen-Screening erreichen heute 85 bis 90% aller Kinder mit Sichelzellerkrankungen das Erwachsenenalter [4]. Idealerweise wird die Diagnose durch das Neonatal-Screening gestellt, das in Deutschland 2021 eingeführt werden soll. Bisher wird die Diagnose meist aufgrund erster Symptome oder zufällig in der Kindheit gestellt. Bei asymptomatischem Krankheitsverlauf oder bei Immigranten aus Ländern mit ungenügendem medizinischem Standard kann sich die Diagnosestellung bis ins Erwachsenenalter verzögern.

3. Stand des Wissens

Das Krankheitsbild bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wird von akuten Komplikationen und von zunehmenden, chronischen Organschäden bestimmt. Besonders relevant sind:

- Akute Schmerzkrisen charakterisieren die Sichelzellerkrankung. Sie sind der Grund für 90% der stationären Aufnahmen dieser Patienten. Schmerzkrisen sind das Resultat von Gefäßverschlüssen im blutbildenden Knochenmark, die durch eine komplexe Interaktion von Adhäsion der verformten Erythrozyten, aber auch der Granulozyten und Thrombozyten an das Endothel und daraus resultierender Endothel-Läsion mit Inflammation entstehen. Die resultierende ischämische Reperfusionläsion und der oxydative Stress unterhalten die Schmerzen. Zur Analgesie bei Schmerzkrisen hat sich das 3-Stufen-Schema der WHO bewährt.
- Das Akute Thorax-Syndrom (ATS) ist eine pulmonale Komplikation bei Sichelzellpatient*innen, welche die häufigste Todesursache darstellt [5]. Es ist gekennzeichnet durch meist beidseitige Thoraxschmerzen, Fieber, Tachypnoe, Hypoxie, Husten und eine neu aufgetretene Verschattung im Röntgenbild, häufig sichtbar erst nach dem Auftreten respiratorischer Symptome. Zu den möglichen Auslösern gehören Infekte, überwiegend durch Viren oder Mycobakterien ausgelöst, seltener durch andere Bakterien, Lungeninfarkte und Fettembolien. Bei bis zu 40% der Patienten findet sich kein Auslöser. Nahezu 50% der Patient*innen stellen sich primär aus einem anderen Grund vor, überwiegend im Rahmen von vaso-okklusiven Krisen.
- Bei Jugendlichen und Erwachsenen stehen mit zunehmendem Lebensalter zusätzlich zu akuten Ereignissen chronische Organschäden im Vordergrund [6]. Milzsequestrationen können, wenn auch selten, bei compound heterozygoten Sichelzellpatient*innen noch bis ins Erwachsenenalter vorkommen. Das ATS hat im Erwachsenenalter eine hohe Mortalität [7]. Akute ZNS-Ereignisse manifestieren sich bei Erwachsenen meist als intrazerebrale Blutungen, selten als Infarkte. Priapismus ist ein Problem vor allem bei Jugendlichen und Erwachsenen. Auf Grund der funktionellen Asplenie, die sich früher (HbSS; HbS β^0 Thalassämie, HbSD, HbSOArab) oder später (HbSC, HbS β^+ Thalassämie, HbSLepore, HbSE) bei allen Sichelzellpatient*innen einstellt, besteht lebenslang ein hohes Risiko für das Auftreten einer Sepsis.

Die Behandlung von vaso-okklusiven Krisen ist symptomatisch. Therapiestrategien zur Linderung oder Vermeidung von Komplikationen bei Patient*innen mit Sichelzellerkrankungen sind:

- Allogene Stammzelltransplantation
- Transfusionen (Einfach-/Austauschtransfusion), Aderlass;
- L-Glutamin: ein Zulassungsantrag bei der EMA wurde im September 2019 zurückgezogen
- Hydroxycarbamid: HU wurde in den 90er Jahren zunächst bei Sichelzellpatient*innen mit häufigen und schweren Schmerzkrisen und nach dem ersten ATS eingesetzt, seit 2014 wird es in vielen Leitlinien allen Patient*innen mit HbSS, HbS- β^0 -Thalassämie, HbSD und HbSOArab ab dem 9. Lebensmonat empfohlen. Es reduziert bei ca. 70% der Patient*innen Schmerzkrisen und ATS und wirkt sich außerdem positiv auf die Nierenfunktion aus [8].

Neue Ansätze sind:

- Steigerung der Sauerstoffaffinität von HbS: Voxelotor führte in einer Phase-III-Studie zum Anstieg des Hämoglobins und zur Reduktion der Hämolyse [9]. Es wurde im November 2019 von der FDA zugelassen.
- Thrombozytenaggregationshemmer: Ticagrelor wird in einer Phase-III-Studie getestet.
- Derzeit sind mehrere gentherapeutische Ansätze in Erprobung. Zum einen wird versucht, über lentivirale Vektoren ein funktionsfähiges β -Globin-Gen in die Stammzellen einzuschleusen, zum anderen wird mittels Geneditierung (CRISPR/Cas9) versucht, die HbF-Produktion zu steigern

[10, 11]. Die Studie von Bluebird Bio mit Lentiglobin wurde im Februar 2021 nach dem Auftreten von MDS/AML bei 3 Patient*innen unterbrochen.

- Adhäsionshemmer: Zu dieser Substanzklasse gehört Crizanlizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen P-Selektin.

Ergebnisse randomisierter Studien mit Crizanlizumab sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Crizanlizumab bei der Sichelzellerkrankheit

Studie ¹	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Schmerzkrisen	vasookklusive Schmerzkrisen
SUSTAIN [12],	rezidivierende Schmerzkrisen, Therapie mit Hydroxycarbamid (HU)	Placebo	Crizanlizumab	132	179 vs 121	2,98 vs 1,63 ² p = 0,010

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe;

4. Dossier und Bewertung von Crizanlizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Eine ZVT wurde entsprechend dem Status als Orphan Drug nicht festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist Best Supportive Care. Diese wurde in beiden Armen umgesetzt.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie SUSTAIN zum Vergleich von Crizanlizumab versus Placebo. Aufgenommen wurden Patient*innen im Alter von 16-65 Jahren. Die Studie war dreiarzig:

- Placebo
- Crizanlizumab 2,5 mg / kg KG
- Crizanlizumab 5 mg / kg KG

Die Zulassung von Crizanlizumab erfolgte für die Dosierung von 5 mg. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [12].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist kein relevanter Parameter bei der Behandlung oder Prävention von Schmerzkrisen. In beiden Studienarmen starben je 2 Patient*innen.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Schmerzkrisen / Hospitalisation

Die Rate vasookklusiver Schmerzkrisen war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie war definiert als eine akute Schmerzepisode ohne andere Schmerzursache, bei der die Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung sowie die Behandlung mit Opioiden oder die parenterale Behandlung mit nicht-

steroidalen Antirheumatika notwendig war. Akutes Thoraxsyndrom, Lebersequestration, Milzsequestration und Priapismus mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung wurden ebenfalls als vasoookklusive Schmerzkrisen gewertet.

Die jährliche Rate an Schmerzkrisen wurde durch die Behandlung mit Crizanlizumab signifikant reduziert, siehe [Tabelle 2](#).

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe des generischen Fragebogens SF-36v2 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten gleich häufig im Crizanlizumab- und im Kontroll-Arm auf: **26** vs **27%**. Nebenwirkungen, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Fieber und Influenza.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Als positiver Effekt wird die Reduktion der Rate jährlicher vasoookklusiver Krisen dargestellt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Sichelzellerkrankung ist eine hereditäre Erkrankung mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf. Die zahlreichen, rezidivierenden, vasoookklusiven Krisen sind mit einer kurzfristigen und auch langfristigen Morbidität assoziiert. Typische Langzeitfolgen sind:

• chronische Glomerulonephritis/Sklerose und Nierenversagen
• chronische pulmonale Insuffizienz mit pulmonaler Hypertonie
• chronische Hepatopathie, Leberzirrhose
• aseptische Knochennekrosen (Hüftkopf, Humeruskopf)
• Osteopenie/Osteoporose
• Deckplatten-Einbrüche der Wirbelkörper
• proliferative Retinopathie (vor allem bei HbSC)
• Hörverlust (HbSC)
• Unterschenkel-Ulzera
• Thromboembolien
• stumme ZNS-Infarkte, die zu neuro-psychiatrischen Auffälligkeiten führen können
• Knochenmarkinsuffizienz nach ausgedehnten Marknekrosen
• Myokardfibrose
• evtl. Eisenüberladung und endokrine Ausfälle bei Patient*innen auf chronischem Transfusionsprogramm ohne Chelattherapie

Standard der Therapie ist Hydroxycarbamid. Allerdings ist auch diese, sorgfältig und patientenadaptiert durchgeführte Therapie nicht imstande, Schmerzkrisen vollständig zu verhindern.

Crizanlizumab ist das erste neue Arzneimittel, das die Rate vasoookklusiver Krisen signifikant reduziert. Es ist geeignet für Sichelzell-Patient*innen mit rezidivierenden, komplikationsträchtigen Krisen und gu-

ter Compliance. Die Nebenwirkungsrate ist niedrig. Die in den Studien berichteten, schweren unerwünschten Ereignisse waren vor allem auf die Grundkrankheit zurückzuführen. Entsprechend war die Häufigkeit in den beiden Studienarmen gleich.

6. Literatur

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

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Roswitha Dickert-Hoff (München) und Dr. Anette Hoferer (Robert-Bosch-Krankenhaus, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand