

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crizanlizumab (Adakveo®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Sichelzellkrankheit

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	22
4.2.1 Fragestellung	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	22
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	24
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	28
4.2.5.3 Meta-Analysen	29
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	30
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	31
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	32
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	34
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	36
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	38
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	40
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	44
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	44
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	49
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	51

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	52
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	52
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	52
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	53
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	53
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	56
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	57
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	58
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	60
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	61
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	61
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	61
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	62
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	62
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	62
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	62
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	63
4.4.2.1	Einführung	64
4.4.2.2	Fragestellung	67
4.4.2.3	Zulassungsbegründende Studien.....	68
4.4.2.4	Charakteristika der Studie SUSTAIN	70
4.4.2.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	70
4.4.2.4.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	79
4.4.2.5	Berücksichtigte Endpunkte.....	80
4.4.2.5.1	Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	80
4.4.2.5.2	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	88
4.4.2.6	Ergebnisse zum Zusatznutzen	91
4.4.2.6.1	Morbidität.....	91
4.4.2.6.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	108
4.4.2.6.3	Verträglichkeit.....	114
4.4.2.6.4	Subgruppenanalysen	120
4.4.2.6.5	Zusammenfassung der Studienergebnisse	122
4.4.2.6.6	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	125

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	134
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	134
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	134
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	134
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	135
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	135
4.6	Referenzliste	137
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	149
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	151
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	152
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	153
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	154
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	170
Anhang 4-G	: Graphische Darstellung der im Dossier dargestellten Ergebnisse zu patientenberichteten Zielgrößen (BPI-LF, SF-36v2).....	196

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens: Crizanlizumab vs. Placebo	19
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	50
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	51
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	53
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	53
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	54
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	55

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	57
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	58
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	61
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	61
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studie SUSTAIN.....	70
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen der Studie SUSTAIN	72
Tabelle 4-30: Angaben zu Patientenfluss und Behandlungsdauer in der Studie SUSTAIN....	74
Tabelle 4-31: Analgetische und antiemetische Begleitmedikation in der Studie SUSTAIN (≥ 10% in mindestens einem Studienarm)	76
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SUSTAIN	77
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie SUSTAIN auf Studienebene	79
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie SUSTAIN auf Endpunktebene	88
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN – primäre Analyse (ITT-Population).....	92
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN – Klassifikation der Krisenereignisse (ITT-Population)	93
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN – Sensitivitätsanalysen basierend auf der primären Analyse.....	94
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN – Sensitivitätsanalysen basierend auf der Negativ-Binomial-Regression (ITT-Population)	96
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)	98
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population).....	101
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)	102
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate der Schmerzkrisentage“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)	103
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate der Krankenhaustage“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)	104

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)	105
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für den Fragebogen BPI-LF (ITT-Population).....	106
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)	107
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36v2 (ITT-Population)	109
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population).....	110
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie SUSTAIN – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Sicherheitspopulation).....	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie SUSTAIN – unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Sicherheitspopulation)	116
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie SUSTAIN – Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (Sicherheitspopulation).....	118
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie SUSTAIN – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Sicherheitspopulation)	119
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population).....	121
Tabelle 4-54: Ausmaß des Zusatznutzens: Crizanlizumab vs. Placebo	131
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	134
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUSTAIN	155
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUSTAIN (SelG1-00005).....	171

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	49
Abbildung 4-3: Design der Studie SUSTAIN	73
Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten vasookklusiven Schmerzkrise“ aus der Studie SUSTAIN – Kaplan-Meier-Kurven	99
Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise“ aus der Studie SUSTAIN – Kaplan-Meier-Kurven	100
Abbildung 4-6: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie SUSTAIN	169
Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ aus der Studie SUSTAIN: Schmerzintensität – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf	196
Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ aus der Studie SUSTAIN: Stärkster Schmerz – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	196
Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ aus der Studie SUSTAIN: Beeinträchtigung durch Schmerz – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf	197
Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: körperlicher Summenscore (PCS) – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	198
Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Körperliche Funktionsfähigkeit – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	198
Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Körperliche Rollenfunktion – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	199
Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Körperliche Schmerzen – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	199
Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	200
Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Psychischer Summenscore (MCS) – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	200
Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Vitalität – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf	201

Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Soziale Funktionsfähigkeit – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	201
Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Emotionale Rollenfunktion – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	202
Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Psychisches Wohlbefinden – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf.....	202

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse event of special interest
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCQ-Me SF	Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System Short Forms
BPI-LF	Brief Pain Inventory – Long Form
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CHO	Chinese Hamster Ovary
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRC	Crisis review committee
CRF	Case report form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbC	Hämoglobin C
HbS	Hämoglobin S (Sichelzellohämoglobin)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HR	Hazard Ratio
HU/HC	Hydroxyurea/Hydroxycarbamid
IA-Test	Interaktionstest
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IXRS	Integrated Interactive Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall

LDH	Laktatdehydrogenase
LSMD	Least-Squares-Mittelwertdifferenz
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed linear model with repeated measures
mITT	Modified Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	Nicht berechenbar
NRS	Numerical rating scale
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht-steroidales Antirheumatikum)
OR	Odds Ratio
PCP	Phencyclidin
PCS	Physical Component Summary
PP	Per Protocol
PT	Preferred Term
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio
SCD	Sickle cell disease (Sichelzellkrankheit)
SCD-S/β	Sichelzell-β-Thalassämie (Genotyp HbSβ)
SCD-S/C	Sichelzell-HbC-Krankheit (Genotyp HbSC)
SCD-S/S	Homozygote Sichelzellkrankheit (Genotyp HbSS)
SCPD-S	Sickle Cell Pain Diary Self Report
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36v2	Short Form-36 – Version 2 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visual analogue scale
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WHODD	World Health Organization Drug Dictionary

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Crizanlizumab (Adakveo®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Crizanlizumab bei der Behandlung von Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung und wiederkehrenden vaso-okklusiven Krisen auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ erfolgen.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudie SUSTAIN sowie des Bewertungsberichts der Zulassungsbehörde vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Der Bewertung wurden daher die Zulassungsstudie von Crizanlizumab sowie die Feststellungen der Zulassungsbehörde zugrunde gelegt.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Crizanlizumab erfolgte auf Grundlage der Zulassungsstudie SUSTAIN. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der Studie beurteilt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine Studie eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung basiert auf der randomisierten Placebo-kontrollierten Studie SUSTAIN, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab in zwei Dosierungen bei Patienten mit Sichelzellanämie und einem Alter von 16-65 Jahren untersucht wurden. Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf der primären Wirksamkeitsanalyse nach einer 52-wöchigen Behandlungsphase. Für den Vergleich zwischen Crizanlizumab in der zulassungskonformen Dosierung von 5 mg/kg und Placebo lassen sie sich wie folgt zusammenfassen:

Schmerzkrisen-assoziierte Endpunkte

Die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie belegen eine statistisch signifikante Verringerung der **jährlichen Rate vasookklusiver Schmerzkrisen** mit Notwendigkeit zur Behandlung in einer medizinischen Einrichtung unter der Therapie mit Crizanlizumab (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: -1,01 [-2,00; 0,00]; $p = 0,010$). Die Studie erreichte damit ihren primären Wirksamkeitsendpunkt. Die mediane jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen konnte von 2,98 im Placebo-Arm auf 1,63 im Crizanlizumab-Arm gesenkt werden, was einer klinisch relevanten Reduktion um 45,3% entspricht. Zugleich war der Anteil der Patienten, die die Studie beendet hatten und bei denen im gesamten Studienzeitraum keine einzige vasookklusive Schmerzkrise auftrat, in der Crizanlizumab-Gruppe nahezu dreimal so hoch wie in der Placebo-Gruppe (22,4% vs. 7,7%; RR: 2,90 [1,13; 7,46]; $p = 0,018$). Der Nutzen von Crizanlizumab zeigte sich dabei in allen vorab definierten Subgruppen, unabhängig vom Einsatz einer begleitenden Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC)-Therapie, der Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen im vorherigen Jahr oder dem Genotyp der Erkrankung.

Auch für die **Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizanlizumab (HR: 0,50 [0,33; 0,74]; $p = 0,001$ bzw. HR: 0,53 [0,33; 0,87]; $p = 0,022$). Die mediane Zeit bis zur ersten Schmerzkrise konnte unter Crizanlizumab auf das nahezu Dreifache (4,1 vs. 1,4 Monate), die mediane Zeit bis zur zweiten Krise auf das mehr als Doppelte (10,3 vs. 5,1 Monate) verlängert werden.

Nahezu alle Krisenereignisse waren dabei mit so starken Schmerzen verbunden, dass die Behandlung mit Opioiden erforderlich war. Eine stationäre Behandlung im Krankenhaus bzw. eine Vorstellung in der Notaufnahme erfolgte in 78,1% der Fälle. Bei der Mehrzahl der Ereignisse handelte es sich um „unkomplizierte“ Schmerzkrisen, in 8,3% der Fälle kam es zum Übergang in eine potenziell lebensbedrohliche Notfallkomplikation („komplizierte“ Schmerzkrise; gemäß Protokoll definiert als akutes Thoraxsyndrom, Leber- bzw. Milzsequestration oder Priapismus). Demgemäß war auch die **jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen** unter Crizanlizumab statistisch signifikant geringer als unter Placebo (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: -1,00 [-1,98; 0,00]; $p = 0,015$), wobei im

Median eine Reduktion um 62,9% erreicht wurde (1,08 vs. 2,91). Für die **jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome** zeigte sich, wie aufgrund der geringen Ereigniszahl zu erwarten, kein statistisch signifikanter Unterschied (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [0,00; 0,00]; $p = 0,780$).

Jährliche Rate der Krankenhaustage

Auch die mediane jährliche Rate der Krankenhaustage konnte unter Crizanlizumab um 41,8% gesenkt werden (4,00 vs. 6,87 Tage), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [-4,36; 0,00]; $p = 0,450$). Bei der post hoc ausgewerteten jährlichen Rate der Krankenhaustage aufgrund einer vasookklusiven Schmerzkrise zeigte sich ebenfalls ein numerischer Vorteil von Crizanlizumab mit einer Reduktion der medianen jährlichen Rate um 60,0% (2,01 vs. 5,03 Tage; Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [-3,00; 0,00]; $p = 0,716$).

Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate

Für den explorativen Endpunkt „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [0,00; 0,00]; $p = 0,477$). Allerdings war auch hier die Ereignisrate mit im Median 0,00 transfundierten Einheiten in beiden Armen nur gering.

Schmerz (BPI-LF)

Schmerz wurde mittels Brief Pain Inventory – Long Form (BPI-LF) erhoben, wobei die beiden Indizes „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ sowie das Item „stärkster Schmerz“ betrachtet wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich nicht. Zu beachten ist jedoch, dass die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen nur bei 6,7%¹ der Erhebungen mit einer Schmerzkrise zusammenfiel und deutliche Effekte auf diesen Endpunkt deshalb nicht bzw. nur bedingt zu erwarten sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte über den Short Form-36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich für keinen der betrachteten Summen- und Einzelscores. Auch hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Erhebung lediglich zu einigen wenigen Zeitpunkten erfolgte, die nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Schmerzkrise standen. Bei dem verwendeten Fragebogen handelt es sich außerdem um ein generisches

¹ Angabe für den Fragebogen SF-36v2 für die Patienten aller drei Studienarme

Messinstrument, das krankheitsspezifische Probleme möglicherweise nicht oder nicht mit ausreichender Sensitivität erfasst.

Verträglichkeit

Die Analyse unerwünschter Ereignisse (UEs) aus der SUSTAIN-Studie belegt, dass Crizanlizumab durch ein ausgesprochen gutes Verträglichkeitsprofil charakterisiert ist. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich für keine der Gesamtraten ein statistisch signifikanter Unterschied und auch auf Ebene der einzelnen Systemorganklassen (SOCs) und Preferred Terms (PTs) bzw. UEs von besonderem Interesse (AESIs) wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Aus den vorgelegten Ergebnissen ergeben sich somit keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Crizanlizumab gegenüber Placebo.

Zusammenfassung

Zusammenfassend führt Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten, klinisch relevanten Reduktion der Häufigkeit vasookklusiver Schmerzkrisen, der primären Krankheitsmanifestation der Sichelzellkrankheit, ohne die betroffenen Patienten dabei durch behandlungsbedingte Nebenwirkungen zu belasten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Schmerzkrisen stellen die mit Abstand häufigste Komplikation der Sichelzellkrankheit dar und dominieren in allen Altersklassen das klinische Bild. Vor der Einführung von Crizanlizumab war Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) das einzige Medikament mit einer Zulassung zur Prävention schmerzhafter vasookklusiver Krisen bei Patienten mit Sichelzellkrankheit. Allerdings ist die HU/HC-Therapie mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen assoziiert. Trotz der Behandlung treten außerdem bei vielen Patienten noch immer Schmerzkrisen auf. Zur rein symptomatischen Therapie können zwar Analgetika (insbesondere Opioide) eingesetzt werden, diese können jedoch weder Ursache und Verlauf einer Krise beeinflussen noch das Auftreten möglicher Folgekomplikationen sowie chronischer Organ- und Gewebeschäden verhindern. Mit der Zulassung von Crizanlizumab steht den betroffenen Patienten nun 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 Krisen bewirkt.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Vergleichsstudie SUSTAIN. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als

„hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auf Basis der erbrachten Nachweise begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizanlizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität², gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt (Tabelle 4-1):

Morbidität

Wie die Ergebnisse zur Morbidität zeigen, wird unter Crizanlizumab eine statistisch signifikante Reduktion vasookklusiver Schmerzkrisen mit der Notwendigkeit zur Behandlung in einer medizinischen Einrichtung erreicht. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „**Abschwächung schwerwiegender Symptome**“ der Erkrankung.

Vasookklusive Schmerzkrisen sind eine zentrale Ursache für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität und stellen für die Patienten eine hohe Krankheitslast dar. Für die Einstufung als schwerwiegendes Krankheitssymptom sind bereits alleine die mit einer vasookklusiven Krise einhergehenden stärksten Schmerzen ausschlaggebend, die häufig eine sofortige Behandlung in einer medizinischen Einrichtung erfordern. Tatsächlich war bei der Mehrzahl (78,1%) der in der Studie erfassten Ereignisse die Vorstellung in der Notaufnahme oder eine stationäre Aufnahme im Krankenhaus sowie (in nahezu allen Fällen) der Einsatz von starken Schmerzmitteln (Opioiden) notwendig. Dazu kommt die durch die Vasookklusion ausgelöste Organ- und Gewebeschädigung, aufgrund derer jede vasookklusive Krise – unabhängig vom Schweregrad der Schmerzen – mit potenziell gravierenden Folgeschäden verbunden ist, die die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränken und letztendlich in der mit der Erkrankung assoziierten deutlich reduzierten Lebenserwartung resultieren. Akut besteht bei jeder Schmerzkrise das Risiko ernsthafter, teilweise lebensbedrohlicher Notfallkomplikationen wie z. B. eines akuten Thoraxsyndroms. Bei wiederholtem Auftreten können vasookklusive Krisen zur zunehmenden, irreversiblen Schädigung aller Organe führen, so dass letztendlich fast alle Patienten schwere chronische Organinsuffizienzen entwickeln. Auch aufgrund dessen ist eine vasookklusive Schmerzkrise als schwerwiegendes Krankheitssymptom zu werten.

Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich in der Kategorie „Morbidität“ deshalb ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Crizanlizumab gegenüber Placebo.

² Daten zur Mortalität wurden in der SUSTAIN-Studie nicht gesondert erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse dokumentiert (siehe Tabelle 4-1). Insgesamt verstarben jeweils 2 Patienten im Crizanlizumab-(5,0 mg/kg)- bzw. Placebo-Arm (3,0% vs. 3,2%) sowie ein Patient im Crizanlizumab-(2,5 mg/kg)-Arm (1,6%). Nach Einschätzung der Prüffärzte stand keiner der Todesfälle im Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe des SF-36v2 ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch wenn der Zusatznutzen von Crizanlizumab in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ deshalb als **nicht belegt** einzustufen ist, muss berücksichtigt werden, dass nur wenige Erhebungen mit dem Auftreten einer vasookklusiven Schmerzkrisis zusammenfielen und es sich bei dem Fragebogen um ein generisches Messinstrument handelt, das krankheitsspezifische Effekte möglicherweise nicht oder nicht mit ausreichender Sensitivität erfasst. Tatsächlich zeigen verschiedene Studien, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellerkrankung während einer Schmerzkrisis deutlich reduziert ist und eine höhere Krisenhäufigkeit mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert ist. Aufgrund der durch Crizanlizumab bewirkten Reduktion der Krisenhäufigkeit sowie der sehr guten Verträglichkeit des Medikaments, die keine Einschränkung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen erwarten lässt, ist somit von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie auszugehen.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie belegen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens nicht durch ein ungünstiges Sicherheitsprofil von Crizanlizumab eingeschränkt. Im Gegenteil, die Sicherheitsanalyse der Studie zeigt, dass sich Crizanlizumab durch eine ausgesprochen gute Verträglichkeit auszeichnet. So wurde unter der Therapie mit Crizanlizumab kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet. Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da der Vergleich in der SUSTAIN-Studie gegenüber Placebo erfolgte und somit im Vergleichsarm keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu erwarten sind. Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit **keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Crizanlizumab**.

Fazit

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

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, des Ziels bei der Behandlung und des Fehlens alternativer, gut verträglicher Therapieoptionen ist der Zusatznutzen von Crizanlizumab damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens: Crizanlizumab vs. Placebo

Endpunktkategorie ^a Endpunkt	Crizanlizumab vs. Placebo Jährliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung gegen Studienbeginn Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrise Anteil der Patienten ohne vasookklusive Schmerzkrise ^d	Median: 1,63 vs. 2,98 Median der Differenzen ^c : -1,01 [-2,00; 0,00] p = 0,010 22,4% vs. 7,7% RR: 2,90 [1,13; 7,46] p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur ersten vasookklusiven Schmerzkrise	Median: 4,07 vs. 1,38 Monate HR: 0,50 [0,33; 0,74] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise	Median: 10,32 vs. 5,09 Monate HR: 0,53 [0,33; 0,87] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrise	Median: 1,08 vs. 2,91 Median der Differenzen ^c : -1,00 [-1,98; 0,00] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome	Median: 0,00 vs. 0,00 Median der Differenzen ^c : 0,00 [0,00; 0,00] p = 0,780	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie^a Endpunkt	Crizanlizumab vs. Placebo Jährliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung gegen Studienbeginn Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Jährliche Rate der Krankenhaustage	Median: 4,00 vs. 6,87 Median der Differenzen ^c : 0,00 [-4,36; 0,00] p = 0,450	Zusatznutzen nicht belegt
Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate	Median: 0,00 vs. 0,00 Median der Differenzen ^c : 0,00 [0,00; 0,00] p = 0,477	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (BPI-LF)^e		
Schmerzintensität	MW ^f : -0,634 vs. -0,310 LSMD: -0,217 [-1,117; 0,682] p = 0,632	Zusatznutzen nicht belegt
Stärkster Schmerz	MW ^f : -1,000 vs. -0,773 LSMD: -0,170 [-1,512; 1,172] p = 1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz	MW ^f : -1,014 vs. -0,819 LSMD: 0,134 [-1,154; 1,422] p = 0,837	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)^g		
Körperlicher Summenscore (PCS)	MW ^f : 2,688 vs. 0,327 LSMD: 1,601 [-1,762; 4,965] p = 0,348	Zusatznutzen nicht belegt
Psychischer Summenscore (MCS)	MW ^f : -0,847 vs. 1,441 LSMD: -0,451 [-5,281; 4,378] p = 0,854	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Schwere UEs^h	18,2% vs. 19,4% RR: 0,94 [0,46; 1,93] p = 0,858	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
SUEs	25,8% vs. 27,4% RR: 0,94 [0,53; 1,67] p = 0,820	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UEs	3,0% vs. 4,8% RR: 0,63 [0,11; 3,62] p = 0,595	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer

und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Nicht zutreffend.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B.

krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Nicht zutreffend.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen³. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

³ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Nicht zutreffend.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei*

nicht randomisierten vergleichenden Studien)

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Nicht zutreffend.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

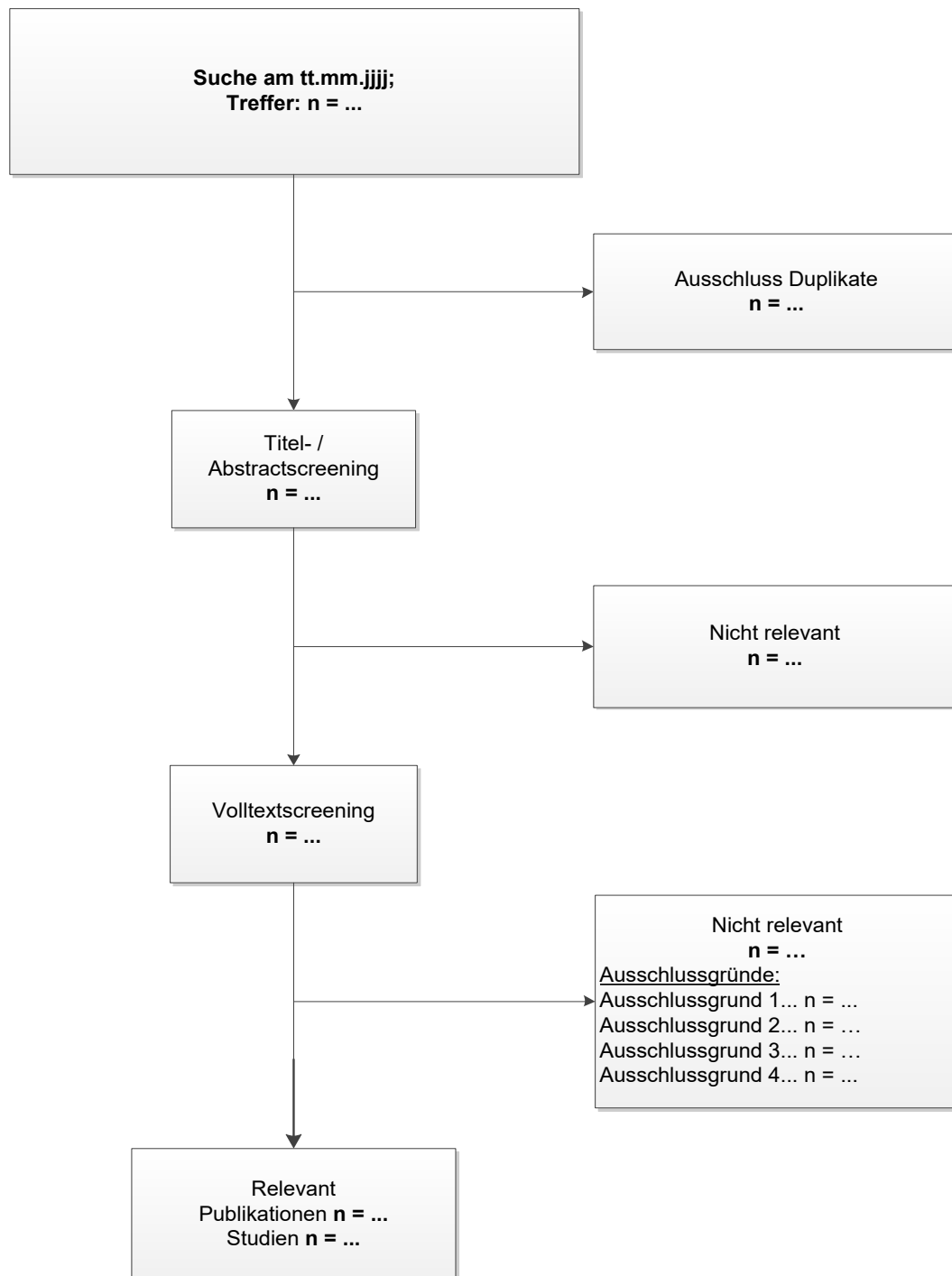


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll

angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht zutreffend.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

4.4.2.1 Einführung

Sichelzellkrankheit

Die Sichelzellkrankheit (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 Sichelzellkrankheit (SCD-S/S) gibt es kombiniert-heterozygote Formen, die zum klinischen Bild der Sichelzellkrankheit führen, wie z. B. die Sichelzell-HbC-Krankheit (SCD-S/C) und die Sichelzell- 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). Bei allen Varianten macht der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin dabei definitionsgemäß über 50% aus (3). Die am schwersten verlaufenden Formen der Sichelzellkrankheit sind die homozygote Sichelzellkrankheit und die Sichelzell- β^0 -Thalassämie (1, 4). In Deutschland kommt die Erkrankung ausschließlich bei Menschen mit eigenem oder familiärem Migrationshintergrund insbesondere aus Afrika aber auch aus Ländern des Nahen und Mittleren Ostens vor (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3) (5).

Molekulargenetisch liegt dem Sichelzellhämoglobin (HbS) eine Punktmutation im Kodon 6 des β -Globin-Gens zugrunde, die eine Substitution der hydrophilen Aminosäure Glutamin durch ein hydrophobes Valin bewirkt (2, 6). Im Gegensatz zu normalem Hämoglobin, das auch im desoxygenierten Zustand in Erythrozyten gut löslich ist, polymerisiert Sichelzellhämoglobin nach Sauerstoffabgabe schnell zu faserartigen Strukturen, was wiederum zur Schädigung der Erythrozyten und der namensgebenden sichelartige Formveränderung führt (3, 7). Sichelzell-Erythrozyten haben eine verkürzte Lebensdauer und zerfallen schneller, weshalb die Erkrankung durch eine lebenslange chronische hämolytische Anämie charakterisiert ist. Darüber hinaus sind die pathologischen Erythrozyten weniger flexibel und weisen eine erhöhte Adhärenz am Gefäßendothel auf, wodurch es zu rezidivierenden Gefäßverschlüssen (Vasookklusionen) und meist sehr schmerzhaften vasookklusiven Krisen kommt (3, 8).

Vasookklusive Schmerzkrisen stellen die 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 Sichelzellkrankheit verantwortlich (9). Aufgrund der durch die Sichelzellen verursachten Gefäßverschlüsse kommt es zur Infarzierung mit Gewebsuntergang und der Wahrnehmung eines nozizeptiven Ischämieschmerzes (3, 10). 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, 7, 11, 12). Zugleich ist jede Schmerzkrise mit dem Risiko akuter Notfallkomplikationen wie z. B. dem akuten Thoraxsyndrom assoziiert, das (bei Erwachsenen) in circa 10%

der Fälle tödlich endet (3, 12). Weitere akute Organkomplikationen sind zerebrale Infarkte, Nierenversagen, paralytischer Ileus durch Gefäßverschlusskrisen im Mesenterium, Milz- bzw. Lebersequestrationskrise, die aufgrund des plötzlichen Versackens eines Teils des Blutvolumens zum hypovolämischen Schock führen können, sowie Priapismus, eine unwillentliche, schmerzhafte Erektion mit dem Risiko der Impotenz (3, 13). Als Folge repetitiver Gefäßverschlusskrisen entstehen im Verlauf zudem bei nahezu allen Patienten schwere chronische Organ- und Gewebeschäden, die alle Organprovinzen betreffen können. Beispiele sind avaskuläre Knochennekrosen, Beinulcera, Kardiomyopathie, pulmonale Hypertonie, Niereninsuffizienz, proliferative Retinopathie sowie kognitive Einschränkungen. Eine durch Milzinfarkte verursachte funktionelle Asplenie, die ein erhöhtes Infektions- und Sepsisrisiko nach sich zieht, manifestiert sich meist schon im frühen Kindesalter (3, 7, 13, 14). Die repetitive Gewebeschädigung sowie das häufige Erleben akuter, teilweise insuffizient behandelter Schmerzepisoden kann zudem zur Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome führen, so dass viele Patienten auch ohne Vorliegen einer akuten Schmerzepisode regelmäßig unter Schmerzen leiden (3, 11). Da nicht die Anämie, die meist gut tolerabel ist, sondern die vasookklusiven Krisen und deren Folgen das Krankheitsgeschehen bei weitem dominieren, wurde die früher übliche Bezeichnung „Sichelzellanämie“ inzwischen entsprechend der internationalen Nomenklatur durch den Begriff „Sichelzellkrankheit“ ersetzt (4, 10).

Therapieoptionen

Verfügbare Behandlungsansätze zielen darauf ab, Symptome und Komplikationen auslösende Faktoren und insbesondere vasookklusive Krisen zu vermeiden (8, 15). Die einzige kurative Therapie ist derzeit eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Diese wird bei Patienten mit Sichelzellkrankheit 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, 7). Zur Prävention schmerzhafter vasookklusiver Krisen bei Patienten mit Sichelzellkrankheit war bislang einzig Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) zugelassen, ein Zytostatikum, das auch bei myeloproliferativen Erkrankungen zum Einsatz kommt (16, 17). 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, 16). Trotz der Behandlung mit HU/HC leiden außerdem viele Patienten noch immer unter vasookklusiven Schmerzkrisen (18). Weiterhin stehen für die Behandlung der Patienten lediglich symptomatische Maßnahmen zur Verfügung wie Analgetika und Hydrierung bei Schmerzkrisen sowie die Transfusion von Erythrozyten-

konzentraten bei bestimmten Indikationen wie akutem Thoraxsyndrom oder Sequestrationskrisen (3, 4, 8).

Die verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der Sichelzellkrankheit 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 (19-23). Die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen bis zum frühzeitigen Tod ist dabei häufig sehr schlecht (24-31).

Crizanlizumab (Adakveo®)

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 (9, 32). Seit 28. Oktober 2020 ist Crizanlizumab zugelassen für die Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit. Gemäß Fachinformation kann es dabei als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) verabreicht werden oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist (32).

4.4.2.2 Fragestellung

Crizanlizumab (Adakveo®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (33). 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. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens dabei auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien (34).

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist deshalb die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Crizanlizumab auf Basis der zulassungsbegründenden Studien. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ erfolgen. Gemäß Zulassungsstatus von Crizanlizumab werden Patienten und Patientinnen mit Sichelzellerkrankung und einem Alter von mindestens 16 Jahren in die Bewertung eingeschlossen (32).

4.4.2.3 Zulassungsbegründende Studien

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie SUSTAIN, einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich von Crizanlizumab und Placebo mit und ohne gleichzeitige Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC)-Therapie bei Patienten mit Sichelzellerkrankung und vasookklusiven Schmerzkrisen in einem Alter von 16 bis 65 Jahren (35). Dabei wurden die folgenden Quellen herangezogen:

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01895361
- ICTRP Search Portal: NCT01895361

Studienberichte:

- 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.
- Novartis Pharma GmbH. 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. Zusatzanalysen. 2020.

Publikationen:

- Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrich J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376(5):429-39.
- Kutlar A, Kanter J, Liles DK, Alvarez OA, Cancado RD, Friedrich JR, et al. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *American journal of hematology*. 2019;94(1):55-61.

Alle weiteren Studien zu Crizanlizumab, auf die im European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens Bezug genommen wird (35), sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie im Gegensatz zur pivotalen Zulassungsstudie SUSTAIN entweder keinen Vergleichsarm enthalten (Studie CSEG101A2202) (36), nicht bei Patienten mit Sichelzellerkrankung sondern an gesunden

Probanden durchgeführt wurden (Studien CSEG101A2101 und CSEG101A2102) (37, 38) oder noch keine Ergebnisse aufweisen (Studie STAND [CSEG101A2301]) (39, 40).

Zu erwähnen ist, dass Crizanlizumab ursprünglich von Reprixys Pharmaceuticals unter dem Namen „SelG1“ entwickelt und in der Zelllinie CHO-K1 exprimiert wurde. Nach Übernahme durch Novartis wurde die Produktion des Antikörpers (u.a. durch Expression in der Novartis-eigenen Zelllinie CHO-K1PD) weiter verbessert. Die Vergleichbarkeit des von Reprixys produzierten SelG1, das in der Zulassungsstudie SUSTAIN eingesetzt wurde, und dem nun von Novartis vertriebenen SEG101 wurde in der Studie CSEG101A2102 untersucht (38). Basierend auf den vorgelegten Daten stellt die EMA im EPAR fest, dass die beiden Antikörperversionen als vergleichbar angesehen werden können (35).

4.4.2.4 Charakteristika der Studie SUSTAIN

4.4.2.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Das Design und die Interventionen der SUSTAIN-Studie sind in Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29 charakterisiert (41, 42). Weitere Informationen wie z. B. detaillierte Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien, Amendments des Studienprotokolls und statistischer Methodik gemäß Items 2b bis 14 der CONSORT-Statements sind Tabelle 4-56 in Anhang 4-E zu entnehmen. Zu beachten ist außerdem, dass eine der beiden in der Studie untersuchten Crizanlizumab-Dosierungen (2,5 mg/kg) nicht der zugelassenen Dosierung von 5,0 mg/kg entspricht und daher im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet wurde.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studie SUSTAIN

Charakteristikum	Beschreibung
Studiendesign	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab mit oder ohne gleichzeitige Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC)-Therapie bei Patienten mit Sichelzellerkrankung und erkrankungsbedingten Schmerzkrisen.
Population	Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung und einem Alter von 16 bis 65 Jahren, die im vorherigen Jahr zwischen 2 und 10 vaso-okklusive Schmerzkrisen erlitten haben.
Interventionen und Zahl der Patienten	Randomisierung der 198 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf drei Studienarme, stratifiziert nach der Zahl der vaso-okklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein): <ul style="list-style-type: none"> - Crizanlizumab (5,0 mg/kg): N = 67 - Crizanlizumab (2,5 mg/kg)^a: N = 66 - Placebo: N = 65.
Studiendauer	<p><u>Screening:</u> Tag -30 bis -1</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Tag 1 bis Woche 52 Behandlung mit Crizanlizumab bzw. Placebo entsprechend der Randomisierung</p> <p><u>Follow-up:</u> Follow-up-Visite 6 Wochen nach Ende der Behandlungsphase (d.h. 58 Wochen nach Randomisierung)</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Ort:</u> 51 Zentren in den USA, 8 Zentren in Brasilien und 1 Zentrum in Jamaika</p> <p><u>Zeitraum:</u> 24. Juli 2013 (Aufnahme des ersten Patienten) bis 23. März 2015 (Beendigung der Studie durch den letzten Patienten)</p>

<p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</p>	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen <p><u>Wichtigster sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jährliche Rate der Krankenhaustage <p><u>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten vasookklusiven Schmerzkrise - Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise - Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen - Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome - Patientenberichtete Zielgrößen erhoben mittels BPI-LF (Brief Pain Inventory – Long Form) <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Jährliche Rate der Schmerzkrisentage - Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate - Veränderung des Hämoglobin-Werts gegenüber Studienbeginn - Veränderung des LDH (Laktatdehydrogenase)-Werts gegenüber Studienbeginn - Veränderung der Retikulozyten-Zahl gegenüber Studienbeginn - Veränderung des Haptoglobin-Werts gegenüber Studienbeginn - Veränderung des indirekten Bilirubins gegenüber Studienbeginn - Patientenberichtete Zielgrößen erhoben mittels SF-36v2 (Short Form-36 – Version 2 Health Survey) - Biomarker (z.B. lösliches P-Selektin) - Pharmakokinetik und Pharmakodynamik <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlungsphase sowie der Follow-up-Phase auftraten (treatment-emergent adverse events, TEAEs) - Angabe der Häufigkeiten für die folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs • Behandlungsbedingte TEAEs • Schwere TEAEs • Schwerwiegende TEAEs • TEAEs, die zum Therapieabbruch führten • TEAEs, die zum Tod führten - Klinische Laborparameter - Weitere Laboruntersuchungen - Körperliche Untersuchung und Vitalzeichen - 12-Kanal-EKG (Elektrokardiogramm) - Immunogenität (Test auf Anti-Crizanlizumab-Antikörper) - Schwangerschaftstest
<p>^a Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wurde deshalb im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.</p> <p>Abkürzungen: BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; EKG, Elektrokardiogramm; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; LDH, Laktatdehydrogenase; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey; TEAE, treatment-emergent adverse event</p>	

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen der Studie SUSTAIN

Intervention	Vergleichsintervention
<p>Crizanlizumab (5,0 mg/kg)</p> <p>Crizanlizumab wurde als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten jeweils an Tag 1 und an Tag 15 sowie danach alle 4 Wochen bis Woche 50 verabreicht (d.h. insgesamt 14 Dosen).</p> <p>Anschließend wurden die Patienten für weitere 60 Minuten überwacht.</p>	<p>Placebo</p> <p>Als Placebo wurde eine Kochsalzlösung als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten jeweils an Tag 1 und an Tag 15 sowie danach alle 4 Wochen bis Woche 50 verabreicht (d.h. insgesamt 14 Dosen). Dabei wurden Infusionsbeutel oder -flaschen verwendet, die äußerlich nicht von den zur Verabreichung von Crizanlizumab verwendeten unterscheidbar waren.</p> <p>Anschließend wurden die Patienten ebenfalls für weitere 60 Minuten überwacht.</p>
<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <p>Eine Behandlung mit Medikamenten, die der Standardtherapie von Patienten mit Sichelzellerkrankung entsprechen, war während des Studienzeitraums erlaubt.</p> <p>Eine gleichzeitige Therapie mit Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) musste mindestens 6 Monate vor Studienbeginn initiiert sowie mit einer stabilen Dosis für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn durchgeführt worden sein. Die Dosierung sollte während der Behandlungsperiode nicht verändert werden (Ausnahme waren Sicherheitsgründe). Ebenso sollte eine Therapie mit HU/HC bei Patienten, die zu Studienbeginn kein HU/HC erhielten, während des Studienzeitraums nicht initiiert werden.</p> <p>Eine gleichzeitige Therapie mit Erythropoetin musste ebenfalls für mindestens 6 Monate sowie mit einer stabilen Dosis für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn erfolgt sein.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <p>Patienten, die eine dauerhafte Therapie mit Antikoagulantien (z. B. Warfarin, Heparin) erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Aspirin war jedoch erlaubt.</p> <p>Die Behandlung mit einem weiteren Prüfpräparat im Rahmen einer klinischen Studie während der Studienlaufzeit oder innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 war nicht erlaubt.</p> <p>Abkürzungen: HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid</p>	

Studiendesign

Die Phase-II-Studie SUSTAIN ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Multicenterstudie (41-44). In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Sichelzellerkrankung untersucht. Die eingeschlossenen Patienten mussten ein Alter zwischen 16 und 65 Jahren aufweisen und im vorangegangenen Jahr zwischen 2 und 10 vasookklusive Schmerzkrisen erlitten haben. Eine gleichzeitige Therapie mit Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) war möglich, musste aber mindestens 6 Monate vor Beginn der Studie initiiert und für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn mit einer stabilen Dosis durchgeführt worden sein. Patienten, die an einem chronischen Transfusionsprogramm teilnahmen, wurden nicht eingeschlossen. Insgesamt wurden 198 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und so einem der drei Studienarme (Crizanlizumab in einer Dosierung von 5,0 mg/kg bzw. 2,5 mg/kg oder Placebo) zugewiesen

(Abbildung 4-3). Die Randomisierung war stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) (Abbildung 4-3).

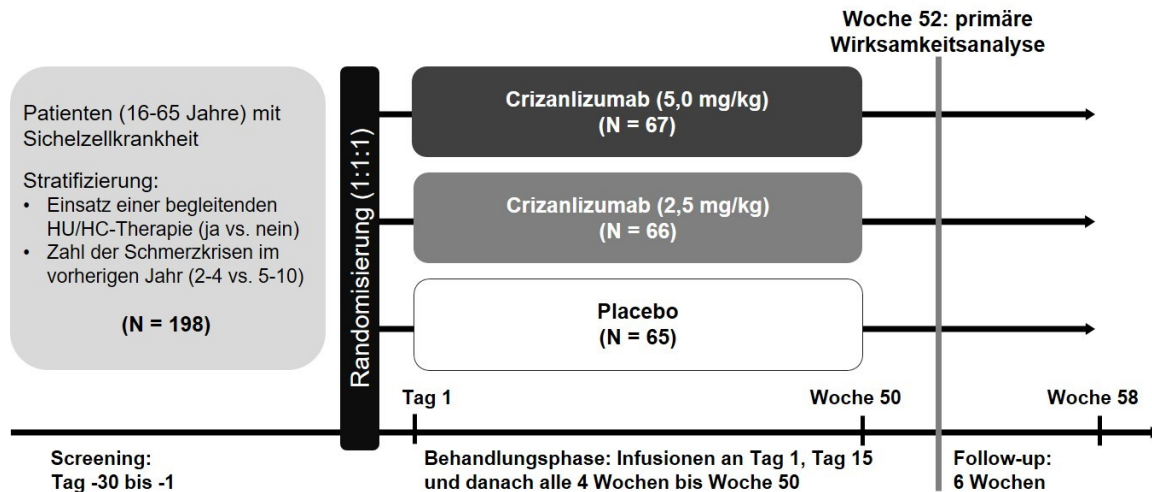


Abbildung 4-3: Design der Studie SUSTAIN

Details siehe Text. Abkürzungen: HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten Crizanlizumab oder Placebo als intravenöse Infusion jeweils an Tag 1 und an Tag 15 sowie danach alle 4 Wochen bis Woche 50 (d.h. insgesamt 14 Dosen). Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen war nicht erlaubt. Auch die Dosierung einer eventuellen begleitenden HU/HC-Therapie sollte während der Behandlungsperiode – außer aufgrund von Nebenwirkungen – nicht verändert werden. Ebenso sollte eine Therapie mit HU/HC bei Patienten, die zu Studienbeginn kein HU/HC erhielten, während des Studienzeitraums nicht initiiert werden.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen. Als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde die jährliche Rate der Krankenhaustage erhoben. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise, die jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen sowie die jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome. Außerdem wurden patientenberichtete Zielgrößen mit Hilfe des BPI-LF (Brief Pain Inventory – Long Form), einem Fragebogen zur Schmerzwahrnehmung, und des generischen Lebensqualitätsinstruments SF-36v2 (Short Form-36 – Version 2 Health Survey) sowie die Sicherheit erfasst. Erhebungen zu Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakodynamik und -kinetik erfolgten bei den Behandlungsvisiten sowie bei einer weiteren Visite in Woche 52 (d. h. insgesamt 15 Visiten während der Behandlungsphase). Zusätzlich wurde in Woche 58 eine Follow-up-Visite durchgeführt, im Rahmen derer weitere Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit sowie zu patientenberichteten Zielgrößen erhoben wurden. Vasookklusive

Schmerzkrisen, Krankenhaustage und unerwünschte Ereignisse wurden zudem während der Behandlungs- sowie der Follow-up-Phase kontinuierlich dokumentiert. Die finale Beurteilung vasookklusiver Schmerzkrisen wurde dabei durch ein zentrales verblindetes Review-Komitee (crisis review committee, CRC) bestehend aus drei unabhängigen Hämatologen mit Spezialisierung im Bereich der Sichelzellerkrankung vorgenommen. Die Fragebögen zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen wurden während der Behandlungsphase an Tag 1, Tag 15, Woche 14, Woche 26, Woche 38 und Woche 52 sowie bei der Follow-up-Visite in Woche 58 ausgefüllt. Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf der 52-wöchigen Behandlungsphase.

Patientenfluss und Behandlungsdauer

Zwischen August 2013 und Januar 2015 wurden insgesamt 133 Patienten auf die beiden für die Bewertung relevanten Studienarme randomisiert: 67 Patienten wurden dem Crizanlizumab (5,0 mg/kg)-Arm zugeteilt und 65 Patienten dem Placebo-Arm („Intention-to-treat [ITT]-Population“). Bis auf 4 Patienten erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation: 66 Patienten erhielten Crizanlizumab und 62 Patienten erhielten Placebo („Sicherheitspopulation“). Von den ursprünglich randomisierten Patienten schlossen 84 Patienten (63,2%) die Studie wie vorgesehen ab. Die Zahl der Patienten, die die Behandlung vorzeitig beendet hatten, war dabei zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (jeweils 24 Patienten, 35,8% vs. 36,9%). Auch hinsichtlich der Gründe für einen Behandlungsabbruch zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Armen. Häufigster Grund für einen Abbruch der Behandlung war die Entscheidung des Patienten, nämlich bei 10,4% im Crizanlizumab-Arm bzw. 9,2% im Placebo-Arm. Der Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen hatten, war in beiden Gruppen gering (1,5% bzw. 4,6%). Die mediane Behandlungsdauer war mit 364,0 Tagen unter Crizanlizumab bzw. 365,0 Tagen unter Placebo ebenfalls vergleichbar, die mittlere Behandlungsdauer (\pm Standardabweichung) betrug 293,8 (\pm 119,04) Tage bzw. 293,3 (\pm 124,19) Tage. Demgemäß war auch die durchschnittliche Zahl der erhaltenen Infusionen in den beiden Studienarmen nahezu identisch (10,9 Infusionen im Crizanlizumab-Arm bzw. 11,0 Infusionen im Placebo-Arm). Angaben zum Patientenfluss und zur Behandlungsdauer finden sich in der nachfolgenden Tabelle 4-30 sowie in Anhang 4-E als Darstellung mittels CONSORT-Flow-Chart (Abbildung 4-6).

Tabelle 4-30: Angaben zu Patientenfluss und Behandlungsdauer in der Studie SUSTAIN

Angabe	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65
ITT-Population, n (%)	67 (100)	65 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	66 (98,5)	62 (95,4)
Vorzeitiger Behandlungsabbruch, n (%)	24 (35,8)	24 (36,9)

Angabe	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65
Ursache für Behandlungsabbruch, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,5)	3 (4,6)
Tod	2 (3,0)	2 (3,1)
Lost to Follow-up	4 (6,0)	6 (9,2)
Fehlende Compliance	1 (1,5)	1 (1,5)
Entscheidung des Arztes	2 (3,0)	2 (3,1)
Entscheidung des Patienten	7 (10,4)	6 (9,2)
Sonstige Gründe	7 (10,4)	4 (6,2)
Behandlungsdauer (in Tagen)		
N ^a	66	62
Mittelwert ± SD	293,8 ± 119,04	293,3 ± 124,19
Median	364,0	365,0
Spannweite	15 – 385	15 – 396
Zahl der erhaltenen Infusionen		
N ^a	66	62
Mittelwert ± SD	10,9 ± 4,21	11,0 ± 4,43
Median	13,0	13,5
Spannweite	1 – 14	1 – 14
^a Angaben basierend auf der Sicherheitspopulation		
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; SD, Standardabweichung		

Begleitmedikation

Alle Patientinnen und Patienten in der SUSTAIN-Studie erhielten mindestens eine medikamentöse Begleittherapie. Die am häufigsten verabreichten Substanzen waren Folsäure, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC), Morphin und Hydromorphon (35, 41). Der Einsatz der meisten Medikamente war dabei zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar. Unterschiede zeigten sich insbesondere hinsichtlich der analgetischen sowie antiemetischen Begleitmedikation. Wie die Übersicht in Tabelle 4-31 zeigt, wurden Analgetika in der Studie häufig angewandt. Dabei kamen vor allem Opioid-Analgetika im Placebo-Arm tendenziell häufiger zum Einsatz (z. B. Hydromorphon: 19,4% vs. 30,8%; Oxycocet: 19,4% vs. 30,8%; jeweils für Crizanlizumab vs. Placebo). Auch Antiemetika wurden – wie bei Patienten unter der Behandlung mit Opioiden zu erwarten – häufig verschrieben, wobei ebenfalls ein etwas häufigerer Einsatz im Placebo-Arm zu beobachten war (z. B. Ondansetron: 39,4% vs. 54,8%; Diphenhydramin: 16,7% vs. 27,4%; Promethazin: 16,7% vs. 29,0%; jeweils für Crizanlizumab vs. Placebo) (45).

Tabelle 4-31: Analgetische und antiemetische Begleitmedikation in der Studie SUSTAIN (≥ 10% in mindestens einem Studienarm)

Medikamentöse Begleittherapie gemäß WHODD ^{a, b}	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65
Analgetika		
Opioide^c, n (%)		
Morphin	32 (47,8)	32 (49,2)
Hydromorphon-Hydrochlorid	27 (40,3)	29 (44,6)
Oxycodon	14 (20,9)	16 (24,6)
Vicodin ^d	14 (20,9)	10 (15,4)
Hydromorphon	13 (19,4)	20 (30,8)
Oxycocet ^e	13 (19,4)	20 (30,8)
Morphin-Sulfat	12 (17,9)	14 (21,5)
Tramadol	10 (14,9)	8 (12,3)
Fentanyl	10 (14,9)	5 (7,7)
Codein	10 (14,9)	3 (4,6)
Oxycodon-Hydrochlorid	6 (9,0)	7 (10,8)
Panadeine ^f	6 (9,0)	7 (10,8)
Procet ^d	5 (7,5)	9 (13,8)
Nicht-Opioide, n (%)		
Paracetamol	32 (47,8)	30 (46,2)
Ibuprofen	29 (43,3)	28 (43,1)
Ketorolactrometamol	15 (22,4)	25 (38,5)
Metamizol	13 (19,4)	5 (7,7)
Ketorolac	12 (17,9)	14 (21,5)
Gabapentin	7 (10,4)	5 (7,7)
Acetylsalicylsäure	5 (7,5)	7 (10,8)
Naproxen	4 (6,0)	8 (12,3)
Antiemetika		
Ondansetron	26 (39,4)	34 (54,8)
Diphenhydramin-Hydrochlorid	21 (31,8)	21 (33,9)
Diphenhydramin	11 (16,7)	17 (27,4)
Promethazin	11 (16,7)	18 (29,0)
^a Als Begleitmedikation galten alle Medikamente, die seit Beginn der Studienbehandlung (bis maximal 105 Tage nach Behandlungsende) angewandt wurden, einschließlich denjenigen, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen und darüber hinaus fortgesetzt wurden. ^b Kodierung gemäß WHODD Version B2-201809 ^c einschließlich Opioid-haltiger Kombinationspräparate ^d Kombinationspräparat aus Hydrocodon und Paracetamol ^e Kombinationspräparat aus Oxycodon und Paracetamol ^f Kombinationspräparat aus Codein und Paracetamol Abkürzungen: WHODD, World Health Organization Drug Dictionary		

Studienpopulation

In Tabelle 4-32 sind die Charakteristika der in die Studie SUSTAIN eingeschlossenen Patienten dargestellt. Die Basischarakteristika der Patienten in den beiden für die Bewertung relevanten Studienarmen waren gut ausgeglichen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 29 Jahren im Crizanlizumab-Arm und bei 26 Jahren im Placebo-Arm. Der Anteil der weiblichen Patienten war mit 52,2% bzw. 58,5% in beiden Studienarmen geringfügig höher als der der männlichen Patienten. Über 70% der Patienten in beiden Studienarmen wiesen außerdem eine homozygote Sichelzellerkrankung mit dem HbSS-Genotyp auf (SCD-S/S). Auch hinsichtlich des Einsatzes einer begleitenden Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC)-Therapie sowie der Zahl der Schmerzkrisen im vorherigen Jahr waren die Patienten – wie aufgrund der nach diesen Faktoren stratifizierten Randomisierung zu erwarten – zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Im Mittel erhielten 62% der Patienten in den beiden Gruppen neben der Studienmedikation begleitend HU/HC. Der Anteil der Patienten, bei denen im vorangegangenen Jahr 5 oder mehr vasookklusive Schmerzkrisen dokumentiert worden waren, lag bei rund 37%.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie SUSTAIN

Charakteristikum	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65
Alter (in Jahren)		
Mittelwert ± SD	30,9 ± 10,89	29,3 ± 10,36
Median	29,0	26,0
Spannweite	16 – 63	16 – 56
Geschlecht, n (%)		
männlich	32 (47,8)	27 (41,5)
weiblich	35 (52,2)	38 (58,5)
Abstammung, n (%)		
schwarz oder afroamerikanisch	60 (89,6)	60 (92,3)
weiß	4 (6,0)	3 (4,6)
andere	3 (4,5)	2 (3,1)
Größe (in cm)		
N ^a	65	62
Mittelwert ± SD	168,00 ± 8,826	169,43 ± 10,851
Median	168,00	166,75
Spannweite	152,2 – 190,5	152,0 – 193,0
Gewicht (in kg)		
N ^a	66	65
Mittelwert ± SD	69,46 ± 17,100	68,02 ± 13,663
Median	66,85	66,00
Spannweite	39,4 – 123,8	42,4 – 112,1

Charakteristikum	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65
Body Mass Index (in kg/m²) N ^a Mittelwert ± SD Median Spannweite	64 24,32 ± 5,447 23,00 14,5 – 36,0	62 23,75 ± 4,798 23,20 17,0 – 37,9
Genotyp der Sichelzellkrankheit, n (%) HbSS HbSC HbS ^β ⁰ -Thalassämie HbS ^β ⁺ -Thalassämie andere	47 (70,1) 9 (13,4) 3 (4,5) 7 (10,4) 1 (1,5)	47 (72,3) 8 (12,3) 7 (10,8) 1 (1,5) 2 (3,1)
Begleitende Behandlung mit HU/HC^b, n (%) ja nein	42 (62,7) 25 (37,3)	40 (61,5) 25 (38,5)
Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen im vorherigen Jahr^b, n (%) 2-4 5-10	42 (62,7) 25 (37,3)	41 (63,1) 24 (36,9)
Begleitende Behandlung mit HU/HC und Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen im vorherigen Jahr^b, n (%) ja, 2-4 ja, 5-10 nein, 2-4 nein, 5-10	25 (37,3) 17 (25,4) 17 (25,4) 8 (11,9)	24 (36,9) 16 (24,6) 17 (26,2) 8 (12,3)
^a Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten (Angabe nur für Merkmale, bei denen die Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten von der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe abweicht) ^b Zuordnung basierend auf IXRS-Angaben Abkürzungen: HbC, Hämoglobin C; HbS, Hämoglobin S (Sichelzellhämoglobin); HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; IXRS, Integrated Interactive Voice/Web Response System; SD, Standardabweichung		

Mit dem Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit und einem Alter von mindestens 16 Jahren entspricht die Studienpopulation der Studie SUSTAIN dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Crizanlizumab (32). Die Studie wurde an insgesamt 60 Zentren in den USA, Brasilien und Jamaika durchgeführt. In den beiden für die Bewertung relevanten Studienarmen stammten dabei 75,0% der Patienten aus den USA (41), einem Land, dessen medizinische Versorgungsstandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Mit durchschnittlich über 90% bestand der überwiegende Teil der Patienten aus Schwarzen bzw. Afroamerikanern, lediglich 5,3% der Patienten waren Weiße. Dies spiegelt die unterschiedliche Prävalenz der Erkrankung in diesen Bevölkerungsgruppen wider: So ist die Sichelzellkrankheit vor allem in der afrikanischen Subsahara aber auch in Ländern des Nahen und Mittleren Ostens

sowie Indien endemisch und wurde durch Migrationsbewegungen global verbreitet (14, 46-48). Dementsprechend findet sich die Erkrankung auch in Deutschland vor allem bei Immigranten aus diesen Ländern, insbesondere aus Afrika (vgl. Abschnitt 3.2.3, Modul 3) (5). In der autochthonen deutschen Bevölkerung wurde das HbS-Gen dagegen bislang nicht beobachtet (5). Zusammenfassend ist deshalb davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

4.4.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Angaben zum Verzerrungspotenzial der Studie SUSTAIN auf Studienebene finden sich in der nachfolgenden Tabelle 4-33.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie SUSTAIN auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SUSTAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt mit Hilfe eines Integrated Interactive Voice/Web Response Systems (IXRS) erfolgte, sowohl Patienten als auch Behandler während der gesamten Zeit der Studiendurchführung verblindet waren und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die SUSTAIN-Studie daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-57 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.4.2.5 Berücksichtigte Endpunkte

Die folgenden in der für die Bewertung relevanten Studie SUSTAIN erhobenen Endpunkte wurden als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen¹⁹:

Morbidität

- Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen
- Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise
- Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen
- Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome
- Jährliche Rate der Krankenhaustage
- Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate
- Schmerz (BPI-LF)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten
- Ggf. spezifische unerwünschte Ereignisse

Auf Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird im nachfolgenden Abschnitt 4.4.2.5.1 näher eingegangen. Details zur Operationalisierung finden sich zusammen mit der Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.4.2.6 sowie in Tabelle 4-56 in Anhang 4-E.

4.4.2.5.1 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Patientenrelevanz und Validität der oben genannten Endpunkte begründen sich wie im Folgenden dargestellt:

¹⁹ Daten zur Mortalität wurden in der Studie nicht gesondert erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Sicherheitsanalysen dokumentiert und dementsprechend im Abschnitt 4.4.2.6.3 dargestellt.

Schmerzkrisen-assoziierte Endpunkte

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, 11, 12, 49). Durch vasookklusive Ereignisse kommt es zur Schädigung und Entzündung der minderdurchbluteten Gewebe und der Wahrnehmung eines nozizeptiven Ischämieschmerzes (3). Klinisch manifestiert sich dies in einer akuten, mehrere Tage andauernden Schmerzepisode mit plötzlich beginnenden, meist heftigen Schmerzen. Für deren Behandlung sind oft starke Schmerzmittel (Opiode) notwendig, die wiederum mit einer Reihe teils schwerwiegender Nebenwirkungen sowie dem Risiko von Abhängigkeit und Sucht assoziiert sind (11, 12, 50). Das häufige Erleben akuter, oft insuffizient behandelter Schmerzepisoden führt bei einigen Patienten zudem zur Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome (3). Durch die repetitiven Gefäßverschlüsse kommt es zur zunehmenden Schädigung verschiedener Organe (7, 12, 14, 50), einer signifikanten Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (25, 26, 51) sowie einer deutlich reduzierten Lebenserwartung (19, 20, 52, 53). Dabei ist jede Schmerzkrise mit dem Risiko ernsthafter Komplikationen wie akutem Thoraxsyndrom, Multiorganversagen und plötzlichem Tod assoziiert (12, 19, 54). Ziel eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts ist deshalb insbesondere die Reduktion bzw. Verhinderung vasookklusiver Krisen (8, 15).

In der SUSTAIN-Studie war eine vasookklusive Schmerzkrise definiert als eine akute Schmerzepisode ohne andere Schmerzursache als ein vasookklusives Ereignis, bei der die Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung sowie die orale bzw. parenterale Behandlung mit Opioiden oder die parenterale Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) notwendig war („unkomplizierte vasookklusive Schmerzkrise“). Akutes Thoraxsyndrom, Lebersequestration, Milzsequestration und Priapismus mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung wurden ebenfalls als vasookklusive Schmerzkrise gewertet²⁰ (42). Die Patientenrelevanz einer vasookklusiven Schmerzkrise ergibt sich aus den häufig gravierenden Schmerzen, der Notwendigkeit zur Behandlung mit starken Schmerzmitteln und dem Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung sowie der mit jeder Krise verbundenen akuten und chronischen Organ- bzw. Gewebeschädigung. Akutes Thoraxsyndrom sowie Leber- und Milzsequestration stellen akut lebensbedrohliche Notfallindikationen dar und auch ein prolongierter Priapismus ist aufgrund der Schmerzhaftigkeit und vor allem des drohenden Potenzverlusts ein medizinischer Notfall (3, 55, 56). Das Vorliegen einer vasookklusiven Schmerzkrise war dabei anhand klar vordefinierter Kriterien operationalisiert. Zusätzlich mussten die vom Prüfarzt als Schmerzkrise gewerteten

²⁰ siehe Item 6a in Tabelle 4-56 in Anhang 4-E für detaillierte Kriterien zur Definition dieser Ereignisse

Ereignisse durch ein verblindetes zentrales Review-Komitee (CRC) bestehend aus drei unabhängigen Hämatologen mit Spezialisierung im Bereich der Sichelzellerkrankheit adjudiziert werden (42). Die Validität der Endpunkterhebung ist folglich gegeben.

In der Studie SUSTAIN wurden die folgenden krisenbezogenen Endpunkte erhoben:

Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen

Die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen war der primäre Endpunkt der SUSTAIN-Studie (42). Er bildet das primäre Ziel eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts, die Reduktion bzw. Verhinderung vasookklusiver Schmerzkrisen (8, 15), angemessen ab und ist deshalb der für die Nutzenbewertung maßgebliche Endpunkt.

Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise

Als sekundäre Endpunkte wurden in der SUSTAIN-Studie die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise erhoben (42). Die zugehörigen Ereigniszeitanalysen erlauben zwar keine Aussage über die Gesamtzahl vasookklusiver Schmerzkrisen, liefern jedoch Informationen dazu, inwieweit die erste bzw. zweite Krise durch die Therapie verzögert wird, und wurden deshalb ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen und jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome

Die jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen und die jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome waren sekundäre Endpunkte von SUSTAIN (42). Die Auswertung erlaubt zusätzliche Aussagen über die Veränderung einzelner krisendefinierender Ereignisse des primären Endpunktes unter der Therapie und ist deshalb ebenfalls für die Bewertung relevant.

Jährliche Rate der Schmerzkrisentage

Die jährliche Rate der Schmerzkrisentage wurde als einer der explorativen Endpunkte der SUSTAIN-Studie erhoben (42). Neben der Anzahl vasookklusiver Schmerzkrisen ist zwar auch die Zahl der Tage, in die diese Krisen münden, grundsätzlich patientenrelevant, allerdings wird die Krankheitslast der Patientinnen und Patienten über die Zahl der Schmerzkrisen, die über den primären Studienendpunkt erfasst wird, valider abgebildet. Während das Vorliegen einer vasookklusiven Schmerzkrise in der SUSTAIN-Studie anhand vordefinierter Kriterien operationalisiert war und durch ein unabhängiges Review-Komitee adjudiziert wurde, waren im Studienprotokoll keine Kriterien zur Definition des Endes einer Schmerzkrise bzw. der verschiedenen krisendefinierenden Ereignisse festgelegt (42). Da dieser Aspekt auch nicht Gegenstand der unabhängigen Beurteilung durch das zentrale Review-Komitee war, kann sich die Festsetzung des Krisenendes und damit die Dauer einer Schmerzkrise zwischen einzelnen Zentren bzw. Prüfarzten relevant unterscheiden. Generell ist das Ende einer Schmerzkrise nur

wenig genau bestimmbar (12). So leiden viele Patienten auch zwischen einzelnen Krisenereignissen an chronischen Schmerzen, wobei die Trennung zwischen akuten und chronischen Schmerzen häufig unscharf ist (3, 12). Dazu kommt, dass die Dauer einer Schmerzkrise von weiteren Parametern wie beispielsweise dem Einsatz von Schmerzmitteln abhängig ist, der in der Studie insgesamt hoch und zwischen den Studienarmen teilweise unterschiedlich war (vgl. Tabelle 4-31) (41). Sowohl die fehlende Standardisierung als auch der hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Verbrauch an Analgetika stellt somit die Validität der Erfassung der Krisentage in Frage. Darüber hinaus variiert die Schmerzintensität im Verlauf einer Krise in der Regel stark, weshalb nicht alle Krisentage für den Patienten gleichermaßen relevant sind. Aus den genannten Gründen wurde der Endpunkt „Jährliche Rate der Schmerzkrisentage“ nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt.

Jährliche Rate der Krankenhaustage

Die jährliche Rate der Krankenhaustage wurde in der SUSTAIN-Studie als wichtigster sekundärer Endpunkt erhoben (42). Wie auch der G-BA im Rahmen verschiedener Bewertungsverfahren feststellt (57-60), ist eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten bzw. der Krankenhausverweildauer als patientenrelevant anzusehen. Da der Endpunkt – in Abhängigkeit vom Versorgungskontext – jedoch auch weniger relevante Ereignisse enthalten kann (61), wurde zusätzlich zur jährlichen Rate der Krankenhaustage als Post-hoc-Analyse auch die jährliche Rate der Krankenhaustage aufgrund einer vasookklusiven Schmerzkrise dargestellt.

Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ist zur Behandlung bestimmter Akutkomplikationen der Sichelzellerkrankung erforderlich (2, 3). Indikationen für eine Notfalltransfusion sind beispielsweise eine akute Milz- oder Lebersequestration, die mit einer lebensbedrohlichen Exazerbation der Anämie verbunden sein können, ein akutes Thoraxsyndrom, eine aplastische Krise (im Rahmen einer Parvovirus B19-Infektion), Schlaganfall und Multiorganversagen (3, 4, 50). Daneben kann die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten auch Teil eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts zur Prophylaxe vorhersehbarer Krankheitskomplikationen sein (3). Patienten, die an einem chronischen Transfusionsprogramm teilnahmen, waren nicht in die Studie eingeschlossen, weshalb dieser Aspekt für die Bewertung nicht von Relevanz ist.

Transfusionen sind insbesondere wegen der Gefahr der Alloimmunisierung, der Eisenüberladung (Hämosiderose) und der Übertragung von Infektionen mit potenziell gravierenden Nebenwirkungen verbunden (3, 50, 62, 63). 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 zudem zu beachten, dass die Transfusion gesunder Erythrozyten zur Rückkehr sequestrierter Erythrozyten in die Zirkulation führt, ein Mechanismus, über den es zu einer lebensbedrohlichen Hyperviskosität bis hin zum Multiorganversagen kommen kann (3, 64). Aufgrund des erhöhten Risikos für behandlungsbedingte Nebenwirkungen ist eine verminderte Notwendigkeit zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten unmittelbar patientenrelevant. Der Endpunkt „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ wurde deshalb ebenfalls für die Nutzenbewertung herangezogen.

Schmerz (BPI-LF)

Schmerzen stellen für die Patientinnen und Patienten eine bedeutende Krankheitslast dar. Die Erfassung des Schmerzausmaßes sowie der Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen ist deshalb direkt patientenrelevant. Die patientenberichtete Erhebung von Schmerz erfolgte in der Studie SUSTAIN mittels des Fragebogens BPI-LF mit einer Recall-Zeit von einer Woche (42).

Der BPI-Fragebogen wurde spezifisch zur Schmerzbewertung bei Krebspatienten entwickelt, kann aber auch zur Erfassung des Schmerzempfindens bei anderen schmerzbehafteten Erkrankungen verwendet werden (65, 66). Der Fragebogen enthält unter anderem Items zur Schmerzintensität (sensorische Dimension) und Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch Schmerzen (reaktive Dimension), zur Schmerzqualität, Einschätzung der Schmerzursache und Besserung durch die Behandlung mit Analgetika sowie eine Grafik zur Markierung der schmerzenden Stellen. Die Schmerzintensität (Items 12-15²¹) wird über Items zum stärksten Schmerz, geringsten Schmerz, durchschnittlichen Schmerz und momentanen Schmerz abgebildet, wobei die Ergebnisse aller 4 Items zu einem Index des Schmerzschweregrades (*pain severity index*) aggregiert werden. Die Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten durch Schmerzen (Items 23a-g²²) umfasst Items zur allgemeinen Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normalen Belastung, Beziehung mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude. Die Ergebnisse aller 7 Items werden wiederum zu einem Index der Schmerzbeeinträchtigung (*pain interference index*) zusammengefasst. Alle Skalen bzw. Indizes können jeweils Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei 0 keinem Schmerz bzw. keiner Beeinträchtigung und 10 dem schlimmsten vorstellbaren Schmerz bzw. einer vollständigen Beeinträchtigung entspricht (67).

Gemäß der a priori geplanten Auswertung sowie in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in anderen Bewertungsverfahren (68-72) wurden die Ergebnisse der

²¹ entspricht den Items 3-6 des BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form)

²² entspricht den Items 9a-g des BPI-SF

beiden Indizes zur Schmerzintensität (Items 12-15) und Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 23a-g) dargestellt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse für das Item 12²³ („stärkster Schmerz“) getrennt betrachtet, da der stärkste Schmerz – wie auch das IQWiG feststellt (68, 69) – von besonders hoher Patientenrelevanz ist und deshalb eine separate Darstellung sinnvoll erscheint. Da keine relevanten Unterschiede zwischen den Beobachtungszeiten in den beiden relevanten Studienarmen vorliegen (vgl. Tabelle 4-30), erfolgte die Auswertung entsprechend der im Studienprotokoll geplanten Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen mit Hilfe eines linearen gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed linear model with repeated measures, MMRM). Für die Nutzenbewertung wurde dabei die Auswertung mittels MMRM-Analyse herangezogen, in der die über den gesamten Studienverlauf bis zum Behandlungsende in Woche 52 erhobenen Daten berücksichtigt wurden. Entsprechende Auswertungen zu den übrigen Erhebungszeitpunkten wurden zur Information ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Sichelzellerkrankung. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auf das Befinden der Patienten und ihren Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SUSTAIN über den Fragebogen SF-36v2 mit einer Recall-Zeit von ebenfalls einer Woche erhoben (42).

Der SF-36 ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten (73, 74). Auch G-BA und IQWiG bestätigen, dass es sich bei dem Fragebogen um ein validiertes Messinstrument handelt, und ziehen ihn zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in verschiedenen Indikationsgebieten heran (75-85). Der Fragebogen beinhaltet 36 Fragen, die zu 8 Skalen zusammengefasst werden. Diese werden wiederum zu zwei übergreifenden Domänen, dem körperlichen Summenscore (Physical Component Summary, PCS) und dem psychischen Summenscore (Mental Component Summary, MCS), zusammengefasst. Der PCS schließt dabei die Skalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. Der MCS umfasst die Skalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Insgesamt können bei den Skalen- und Summenscores jeweils Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl mit einer besseren Lebensqualität gleichzusetzen ist (73, 74). Wie für den BPI-LF erfolgte auch die Auswertung des SF-36 – wie im Studienprotokoll festgelegt – auf Basis von Mittelwert-

²³ entspricht dem Item 3 des BPI-SF

differenzen mit Hilfe eines MMRM-Modells. Ebenfalls analog zum BPI-LF wurde für die Nutzenbewertung die Auswertung mittels MMRM-Analyse herangezogen, in die die über den gesamten Studienverlauf bis zu Woche 52 erhobenen Daten eingingen, während entsprechende Auswertungen zu den übrigen Erhebungszeitpunkten ergänzend berichtet wurden. Die ebenfalls im Protokoll prädefinierte Responderanalyse für die Skala „körperliche Schmerzen“ wurde dagegen nicht dargestellt, da nur für 52,2% bzw. 53,8% der Patienten im Crizanlizumab- bzw. Placebo-Arm sowohl zu Baseline als auch zu 52 Wochen ausgefüllte Fragebögen vorlagen und deshalb bei dem für die Bewertung relevanten Zeitpunkt berücksichtigt werden konnten (41).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UEs) haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren in Form der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Nutzen-Risiko-Bewertung.

In der Studie SUSTAIN wurden Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlungsphase sowie der 6-wöchigen Follow-up-Phase auftraten, erfasst (treatment-emergent adverse events, TEAEs) (42). Die Kodierung erfolgte standardisiert mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT). Vasookklusive Schmerzkrisen wurden nicht als unerwünschte Ereignisse gewertet und dokumentiert.

Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde mittels der folgenden Einstufung bewertet:

- Leicht (*mild*): keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten;
- Moderat (*moderate*): Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten;
- Schwer (*severe*): Verhinderung von Alltagsaktivitäten.

Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein Ereignis klassifiziert, das

- zum Tode führte;
- unmittelbar lebensbedrohend war;
- eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte;
- zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität oder einer bedeutsamen Störung der Fähigkeit des Patienten, übliche Alltagsfunktionen auszuüben, führte;
- eine kongenitale Anomalie oder ein Malignom nach sich zog;

- anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurde;
- die Einleitung einer medizinischen Intervention zur Verhinderung einer dauerhaften Beeinträchtigung oder Schädigung erforderlich machte.

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte somit nach internationalen Standards und ist validiert.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.3.1 wurden im vorliegenden Nutzendossier Auswertungen jeweils zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads, unerwünschter Ereignisse differenziert nach Schweregrad (schwer, nicht schwer), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, vorgelegt. Da die Mortalität in der SUSTAIN-Studie nicht als gesonderter Wirksamkeitsendpunkt erhoben wurde, wurden zudem im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasste Todesfälle dargestellt (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Tod führten).

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads wurde – gemäß der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Bewertungsverfahren (68, 71, 86, 87) – nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz erfasst sind. Auch die Gesamtrate nicht schwerer unerwünschter Ereignisse enthält Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz, weshalb dieser Endpunkt ebenfalls nicht für die Bewertung herangezogen, sondern zusammen mit der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrades lediglich ergänzend dargestellt wurde.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Um auch eventuelle spezifische Nebenwirkungen von Crizanlizumab zu erfassen, wurden zusätzlich einzelne Systemorganklassen (SOCs) sowie Einzelereignisse (PTs) gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet, wobei in Übereinstimmung mit den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1 Auswertungen für die folgenden SOC und PTs vorgelegt und im Ergebnisteil in Abschnitt 4.4.2.6.3 dargestellt wurden: unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, sowie schwere unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten. Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT wurden – was ebenfalls den Vorgaben der Dossiervorlage entspricht – vollständig, aber lediglich deskriptiv dargestellt. Die Erfassung a priori definierter unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESIs) sowie prädefinierter SOC-übergreifender Auswertungen, die nach den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1 ebenfalls

vorgelegt werden sollen, war in der für die Bewertung relevanten Studie SUSTAIN nicht geplant. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden jedoch post hoc eine Reihe von AESIs basierend auf dem Wirkmechanismus von Crizanlizumab ausgewählt. Der Vollständigkeit wegen wurden die Ergebnisse dieser Analysen ebenfalls in Abschnitt 4.4.2.6.3 dargestellt.

Die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse aus den vorgelegten Analysen für die Aussagen zum Zusatznutzen soll dabei gemäß der Methodik von IQWiG und G-BA auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz – ggf. auch unter Einschluss von Ereignissen mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe – erfolgen (88-90). Da sich in der SUSTAIN-Studie lediglich für eine einzelne SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zeigte (vgl. Abschnitt 4.4.2.6.3), die Ereignisse weder schwer noch schwerwiegend und der Effekt zudem nur geringfügig war, wurde in der vorliegenden Datenkonstellation gemäß der Vorgehensweise des IQWiG (86) jedoch auf die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Ableitung des Zusatznutzens verzichtet.

4.4.2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Eine Übersicht über das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Studie SUSTAIN ist in Tabelle 4-34 dargestellt. Für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials wird auf Tabelle 4-57 in Anhang 4-F verwiesen.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie SUSTAIN auf Endpunktebene

Kategorie Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Morbidität						
Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jährliche Rate der Krankenhaustage	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Schmerz (BPI-LF)	niedrig	ja	nein ^a	ja	nein ^b	hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	niedrig	ja	ja	ja	nein ^b	hoch
Verträglichkeit^c						
Schwere unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
^a relevanter Anteil an Patienten, für die nicht mindestens zu Studienbeginn sowie einem weiteren Erhebungszeitpunkt ausgefüllte Fragebögen vorlagen und die deshalb nicht in die Analyse eingeschlossen werden konnten, sowie unterschiedliche Anteile dieser Patienten zwischen den Behandlungsgruppen ^b im Studienverlauf stark absinkende Rücklaufquote; da bei dem für die Auswertung verwendeten MMRM-Modell die für eine unverzerrte Schätzung notwendige Missing-at-Random-Annahme nicht überprüft werden kann, ist eine Verzerrung hierdurch nicht ausgeschlossen. ^c Auf die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse auf Ebene von Systemorganklassen (SOCs) und Einzelereignissen (PTs) bzw. auf Basis unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) wurde aufgrund der spezifischen Datenlage im vorliegenden Nutzendossier verzichtet (siehe Abschnitt 4.4.2.5.1). Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; ITT, Intention to treat; MMRM, mixed linear model with repeated measures; PT, preferred term; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey; SOC, system organ class						

Mit Ausnahme der Endpunkte zu patientenberichteten Zielgrößen (Schmerz erhoben mittels BPI-LF und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels SF-36v2) wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als „niedrig“ eingestuft. Patienten und Behandler waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Im Studienverlauf beendeten zwar insgesamt 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig, allerdings war der Anteil der Therapieabbrecher mit 35,8% im Crizanlizumab-Arm und 36,9% im Placebo-Arm in beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch und auch die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane bzw. mittlere Behandlungsdauer waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 4-30) (41). Für die auf einer jährlichen Rate basierenden Endpunkte wurde zudem bei der Auswertung nach der Zeit, die sich ein Patient in der Studie befand, adjustiert (vgl. Operationalisierung dieser Endpunkte in Abschnitt 4.4.2.6). Von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ist deshalb nicht auszugehen. Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkriese“ kann eine informative Zensierung von Beobachtungen nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, aufgrund der nahezu identischen Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer sowie der vergleichbaren Gründe für einen Behandlungsabbruch ist jedoch auch eine Verzerrung aufgrund potenziell informativer Zensierung als unwahrscheinlich anzusehen.

Für die Endpunkte „Schmerz (BPI-LF)“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Grund hierfür sind die im Studienverlauf stark absinkenden Rücklaufquoten sowie (für den BPI-LF) der relevante Anteil der nicht in die Analyse eingegangenen Patienten, der zudem zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich war. Der Anteil derjenigen Patienten, für die mindestens zu Studienbeginn sowie zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt ausgefüllte Fragebögen vorlagen und die deshalb in der Analyse berücksichtigt werden konnten, betrug 70,5% für den BPI-LF (62,7% im Crizanlizumab-Arm bzw. 78,5% im Placebo-Arm) bzw. 91,7% für den SF-36v2 (89,6% im Crizanlizumab-Arm bzw. 93,8% im Placebo-Arm). Zum Ende der Behandlungsphase in Woche 52 lag die Rücklaufquote in beiden Armen unter 40% (BPI-LF) bzw. nur knapp über 50% (SF-36v2) (91).

4.4.2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Nachfolgend sind die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie für die Intervention mit 5 mg/kg Crizanlizumab im Vergleich zur Placebo-Kontrolle dargestellt. Die Ergebnisse des Interventionsarms mit der nicht zulassungskonformen Crizanlizumab-Dosierung von 2,5 mg/kg wurden nicht weiter berücksichtigt. Daten zur Mortalität wurden in der Studie nicht gesondert erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse dokumentiert und in Abschnitt 4.4.2.6.3 dargestellt.

4.4.2.6.1 Morbidität

Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen

Die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen war der primäre Endpunkt der SUSTAIN-Studie (41, 42). Gemäß Studienprotokoll war eine vasookklusive Schmerzkrise definiert als akute Schmerzepisode ohne andere Schmerzursache als ein vasookklusives Ereignis, bei der die Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung und die orale bzw. parenterale Behandlung mit Opioiden oder die parenterale Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAIDs) notwendig war. Vasookklusiv-bedingte Notfallkomplikationen wie akutes Thoraxsyndrom, Lebersequestration, Milzsequestration sowie Priapismus mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung wurden ebenfalls als eine vasookklusive Schmerzkrise gewertet (vgl. Item 6a in Tabelle 4-56, Anhang 4-E). Alle vom Prüfarzt als vasookklusive Schmerzkrise eingestuften Ereignisse mussten zusätzlich durch ein verblindetes Review-Komitee (crisis review committee, CRC) bestehend aus drei unabhängigen Hämatologen mit Spezialisierung im Bereich der Sichelzellerkrankheit adjudiziert werden (42).

Wie die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie zeigen, konnte unter Crizanlizumab eine statistisch signifikante Verminderung der jährlichen Rate vasookklusiver Schmerzkrisen nachgewiesen werden (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: -1,01 [-2,00; 0,00]; $p = 0,010$) (Tabelle 4-35). Die Studie erreichte damit ihren primären Wirksamkeitsendpunkt. Die mediane jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen wurde dabei von 2,98 im Placebo-Arm auf 1,63 im Crizanlizumab-Arm gesenkt, was einer klinisch relevanten Reduktion um 45,3% entspricht (41). Zugleich war der Anteil der Patienten, die die Studie beendet hatten und bei denen im gesamten Studienzeitraum keine einzige vasookklusive Schmerzkrise auftrat, in der Crizanlizumab-Gruppe nahezu dreimal so hoch wie in der Placebo-Gruppe (22,4% vs. 7,7%; RR: 2,90 [1,13; 7,46]; $p = 0,018$) (Tabelle 4-35) (91, 92).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN – primäre Analyse (ITT-Population)

Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen (adjudiziert durch CRC)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen (primäre Analyse)			
Median	1,63	2,98	
Mittelwert ± SD	2,89 ± 4,196	4,43 ± 4,861	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^a	2,00	3,49	-1,01 [-2,00; 0,00] ^b
p-Wert ^c			0,010
Anteil der Patienten ohne vasookklusive Schmerzkrisen während der Behandlungsphase^d			
Zahl der Patienten, n (%)	15 (22,4)	5 (7,7)	
Risk Ratio [95%-KI]			2,90 [1,13; 7,46]
Odds Ratio [95%-KI]			3,57 [1,20; 10,63]
Differenz [95%-KI]			0,15 [0,03; 0,27]
p-Wert ^e			0,018
Die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen war definiert als die Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage.			
^a Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.			
^b Median der Differenzen			
^c Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).			
^d Patienten, die die Studie beendet haben und deren jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen gleich 0 war.			
^e Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).			
Abkürzungen: CRC, crisis review committee; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung			

Klassifikation der Krisenereignisse

Insgesamt handelte es sich bei 25 der 300 Ereignisse (8,3%), die in die Auswertung des primären Endpunktes eingingen, um Notfallkomplikationen (und dabei meist um ein akutes Thoraxsyndrom), die übrigen Ereignisse (91,7%) wurden als „unkomplizierte“ Schmerzkrisen klassifiziert (Tabelle 4-36) (91). Nahezu alle Krisenereignisse waren dabei – unabhängig davon, ob sie als kompliziert oder unkompliziert eingestuft wurden – mit so starken Schmerzen verbunden, dass eine Behandlung mit Opioiden erforderlich war (Tabelle 4-36) (91). Dementsprechend wurde die Mehrzahl (78,1%) der für den primären Endpunkt berücksichtigten vasookklusiven Schmerzkrisen in der Notaufnahme oder nach stationärer Aufnahme im Krankenhaus behan-

delt, bei den übrigen Ereignissen wurden die Patienten in einem spezialisiertem Sichelzellzentrum (17,8%) oder bei einem niedergelassenen Arzt (4,0%) vorstellig (Tabelle 4-36) (91).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN – Klassifikation der Krisenereignisse (ITT-Population)

Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen (adjudiziert durch CRC)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Gesamt N = 132
Art des Krisenereignisses			
N ^a	121	179	300
„unkomplizierte“ Schmerzkrise, n (%)	109 (90,1)	166 (92,7)	275 (91,7)
akutes Thoraxsyndrom, n (%)	12 (9,9)	12 (6,7)	24 (8,0)
Lebersequestration, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Milzsequestration, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Priapismus, n (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Art der analgetischen Behandlung			
Opioide erforderlich			
N ^b	114	163	277
„unkomplizierte“ Schmerzkrise, n (%)	103 (90,4)	151 (92,6)	254 (91,7)
akutes Thoraxsyndrom, n (%)	11 (9,6)	11 (6,7)	22 (7,9)
Lebersequestration, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Milzsequestration, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Priapismus, n (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,4)
Opioide nicht erforderlich			
N ^b	0	2	2
„unkomplizierte“ Schmerzkrise, n (%)	0	2 (100)	2 (100)
akutes Thoraxsyndrom, n (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebersequestration, n (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)
Milzsequestration, n (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)
Priapismus, n (%)	0	0 (0,0)	0 (0,0)
Art der medizinischen Einrichtung			
N ^a	120	177	297
Notaufnahme, n (%)	30 (25,0)	51 (28,8)	81 (27,3)
Krankenhaus (stationär), n (%)	69 (57,5)	82 (46,3)	151 (50,8)
Sichelzellzentrum, n (%)	14 (11,7)	39 (22,0)	53 (17,8)
niedergelassene Praxis, n (%)	7 (5,8)	5 (2,8)	12 (4,0)
<p>^a Anzahl der für die Auswertung des primären Endpunktes berücksichtigten Krisenereignisse; Bei 3 Ereignissen lag keine Information zur Art der medizinischen Einrichtung, in der die Behandlung erfolgte, vor.</p> <p>^b Anzahl der für die Auswertung des primären Endpunktes berücksichtigten Krisenereignisse mit Information zur Art der analgetischen Behandlung; Da im CRF keine Angabe zur Art des eingesetzten Schmerzmittels enthalten war, wurden entsprechende Informationen – soweit verfügbar – der dokumentierten Begleitmedikation entnommen (91).</p> <p>Abkürzungen: CRC, crisis review committee; CRF, case report form; ITT, Intention to treat</p>			

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der primären Analyse werden durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt, bei denen die Auswertung auf Basis der mITT (modified Intention-to-treat)- bzw. der PP (Per-Protocol)-Population (Tabelle 4-37) sowie mittels einer weiteren Analyseverfahren, der Negativ-Binomial-Regression, erfolgte (Tabelle 4-38) (41). Neben der primären Analyse, in die ausschließlich durch das CRC adjudizierte Krisenereignisse eingingen, wurde zudem eine Auswertung auf Basis der Bewertung durch den Prüfarzt durchgeführt (Tabelle 4-38) (93). Auch hier ergab sich in allen Fällen ein statistisch signifikanter Vorteil von Crizanlizumab.

Um den Einfluss von Therapieabbrüchern zu evaluieren, wurden zudem umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, im Rahmen derer fehlende Werte mittels verschiedener Imputationsmethoden ersetzt wurden. Bei der Auswertung basierend auf dem Hodges-Lehmann-Schätzer wurde die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen von Therapieabbrüchern durch die mittlere jährliche Rate von Patienten derselben Behandlungsgruppe und desselben Stratum ersetzt, die die Behandlung wie vorgesehen beendet hatten, insofern diese größer war als die für den jeweiligen Patienten berechnete Rate (Imputationsmethoden M1 und M2) (Tabelle 4-37) (91, 92, 94). Bei der Auswertung auf Basis der Negativ-Binomial-Regression wurden fehlende Werte mittels Multipler Imputation basierend auf der Missing-at-Random-Annahme (Imputationsmethode M3) sowie über verschiedene Jump-to-Reference-Ansätze (Imputationsmethoden M4 und M6) imputiert bzw. durch die Zahl der Krisenereignisse vor der Randomisierung (Imputationsmethode M5) ersetzt (Tabelle 4-38) (92, 93, 95).

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN – Sensitivitätsanalysen basierend auf der primären Analyseverfahren

Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen (adjudiziert durch CRC)	Crizanlizumab (5 mg/kg)	Placebo	Crizanlizumab vs. Placebo
Auswertung basierend auf der mITT-Population^a			
N	66	62	
Median	1,75	2,99	
Mittelwert (± SD)	2,93 ± 4,213	4,34 ± 4,534	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^b	2,00	3,49	-1,02 [-2,00; -0,01] ^c
p-Wert ^d			0,008
Auswertung basierend auf der PP-Population^e			
N	40	41	
Median	1,04	2,18	
Mittelwert (± SD)	1,77 ± 1,807	3,45 ± 3,043	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^b	1,90	2,99	-1,02 [-2,00; -0,03] ^c
p-Wert ^d			0,018

Jährliche Rate vasoookklusiver Schmerzkrise (adjudiziert durch CRC)	Crizanlizumab (5 mg/kg)	Placebo	Crizanlizumab vs. Placebo
Auswertung aller Patienten, die ≥ 6 Monate mit der Studienmedikation behandelt worden waren			
N	54	49	
Median	1,79	2,18	
Mittelwert (± SD)	2,22 ± 2,316	3,34 ± 2,901	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^b	1,99	2,98	-1,00 [-1,97; 0,00] ^c
p-Wert ^d			0,026
Imputationsmethode M1: Imputation durch Gruppen/Stratum-Mittelwert^f (ITT-Population)			
N	67	65	
Median	2,00	3,03	
Mittelwert (± SD)	3,17 ± 4,059	4,92 ± 4,602	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^b	2,36	3,99	-1,28 [-2,08; -0,75] ^c
p-Wert ^d			< 0,001
Imputationsmethode M2: Ersetzungsstrategie wie bei M1^f (ITT-Population unter Ausschluss von Patienten, die die Behandlung vor Auftreten der ersten Schmerzkrise unter der Studienbehandlung abgebrochen hatten)			
N	58	59	
Median	1,99	3,32	
Mittelwert (± SD)	3,35 ± 4,336	5,12 ± 4,785	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^b	2,48	4,29	-1,70 [-2,50; -0,28] ^c
p-Wert ^d			0,004
Die jährliche Rate vasoookklusiver Schmerzkrise war definiert als die Zahl vasoookklusiver Schmerzkrise eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage.			
^a Die mITT (modified Intention-to-treat)-Population beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten.			
^b Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.			
^c Median der Differenzen			
^d Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasoookklusiven Schmerzkrise im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).			
^e Die PP (Per-Protocol)-Population beinhaltet alle Patienten der ITT-Population ohne relevante Protokollverletzung, die mindestens 12 der 14 geplanten Dosen der Studienmedikation erhalten sowie eine Visite mindestens 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis absolviert hatten.			
^f Imputation der jährlichen Rate vasoookklusiver Schmerzkrise bei Patienten mit vorzeitigem Behandlungsabbruch durch die mittlere jährliche Rate von Patienten derselben Behandlungsgruppe und desselben Stratum, die die Behandlung mit der Studienmedikation wie vorgesehen beendet hatten. Die Ersetzung wurde dabei nur dann vorgenommen, wenn die für den jeweiligen Patienten berechnete Rate kleiner war als dieser Mittelwert.			
Abkürzungen: CRC, crisis review committee; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; mITT, modified Intention to treat; PP, Per Protocol; SD, Standardabweichung			

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN – Sensitivitätsanalysen basierend auf der Negativ-Binomial-Regression (ITT-Population)

Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Auswertung basierend auf der Bewertung durch das CRC (adjudizierte Daten)			
Geschätzte jährliche Rate [95%-KI] ^a	2,4 [1,9; 3,1]	3,8 [3,0; 4,7]	
Rate Ratio [95%-KI] ^a			0,65 [0,47; 0,90]
p-Wert ^a			0,008
Auswertung basierend auf der Bewertung durch den Prüfarzt^b			
Geschätzte jährliche Rate [95%-KI] ^a	3,14 [2,42; 4,06]	4,93 [3,84; 6,34]	
Rate Ratio [95%-KI] ^a			0,64 [0,45; 0,90]
p-Wert ^a			0,011
Imputationsmethode			Rate Ratio [95%-KI]^a p-Wert^a
Auswertung basierend auf der Bewertung durch das CRC (adjudizierte Daten)			
M3: Imputation der Werte von Therapieabbrechern mittels Multipler Imputation basierend auf der Missing-at-Random-Annahme ^c			0,66 [0,46; 0,96] n. b.
M4: Imputation der Werte von Therapieabbrechern im Crizanlizumab-Arm mit möglichem Behandlungszusammenhang mittels Multipler Imputation basierend auf Jump-to-Reference ^d			0,67 [0,48; 0,92] n. b.
M5: Imputation der Werte von Patienten mit Therapieabbruch innerhalb der ersten 6 Monate durch die Zahl der Krisenereignisse vor der Randomisierung			0,72 [0,54; 0,95] 0,022
M6: Imputation der Werte von Therapieabbrechern im Crizanlizumab-Arm mittels Multipler Imputation basierend auf Jump-to-Reference ^e			0,74 [0,54; 1,03] n. b.
Auswertung basierend auf der Bewertung durch den Prüfarzt^b			
M6: Imputation der Werte von Therapieabbrechern im Crizanlizumab-Arm mittels Multipler Imputation basierend auf Jump-to-Reference ^e			0,74 [0,52; 1,06] n. b.
Die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen war definiert als die Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage.			
^a Raten und Ratenverhältnisse einschließlich 95%-Konfidenzintervall sowie p-Wert bestimmt mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells (Log-Link-Funktion) mit dem Logarithmus der Studiendauer als Offset-Variable und der Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) sowie der Behandlung als unabhängige Variablen.			
^b Ausschluss eines Patienten im Crizanlizumab-Arm mit 37 Schmerzkrisen in 6 Monaten, die vermutlich keinen Einzelereignissen gemäß Definition im Studienprotokoll entsprachen, sondern eher charakteristisch waren für chronische Schmerzen. Darüber hinaus hatte der Patient auch im Jahr vor der Randomisierung bereits 30 Schmerzkrisen erlitten und erfüllte damit die Einschlusskriterien nicht. Dementsprechend wurden die Ereignisse dieses Patienten in der Bewertung durch das CRC nicht berücksichtigt und auch die EMA stellt fest, dass dieser Patient aus der Prüfarzt-basierten Analyse der Schmerzkrisen ausgeschlossen werden sollte.			
^c Imputation der Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen für Patienten, die die Behandlung vor Auftreten der ersten Schmerzkrise unter der Studienbehandlung abgebrochen hatten, mittels Multipler Imputation basierend auf der Missing-at-Random-Annahme unter Berücksichtigung der Behandlungsgruppe, der Behandlung mit HU/HC, der Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen im vorherigen Jahr und der Dauer der Studienbehandlung.			

Jährliche Rate vasoookklusiver Schmerzkrise	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
<p>^d Imputation der Zahl vasoookklusiver Schmerzkrise bei vorzeitigem Behandlungsabbruch für Patienten im Crizanlizumab-Arm, die die Behandlung aufgrund von möglicherweise im Zusammenhang mit der Behandlung stehenden Gründen abgebrochen hatten („unerwünschtes Ereignis“, „Tod“ oder „fehlende Wirksamkeit“), über eine Jump-to-Reference-Methode basierend auf Daten von Patienten aus dem Placebo-Arm. Für Patienten im Crizanlizumab-Arm, die die Behandlung aufgrund von vermutlich nicht im Zusammenhang mit der Behandlung stehenden Gründen abgebrochen hatten („Lost to Follow-up“, „fehlende Compliance“, „Entscheidung des Arztes bzw. Patienten“ oder „sonstige Gründe“), sowie für Patienten im Placebo-Arm erfolgte die Ersetzung unter der Missing-at-Random-Annahme basierend auf Daten von Patienten desselben Studienarmes vor Behandlungsabbruch.</p> <p>^e Imputation der Zahl vasoookklusiver Schmerzkrise bei vorzeitigem Behandlungsabbruch für Patienten im Crizanlizumab-Arm über eine Jump-to-Reference-Methode basierend auf Daten von Patienten aus dem Placebo-Arm. Für Patienten im Placebo-Arm erfolgte die Ersetzung unter der Missing-at-Random-Annahme basierend auf Daten von Patienten desselben Studienarmes vor Behandlungsabbruch.</p> <p>Abkürzungen: CRC, crisis review committee; EMA, European Medicines Agency; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; n. b., nicht berechenbar</p>			

Tatsächlich zeigen auch die Ergebnisse dieser Ersetzungsstrategien weiterhin den statistisch signifikanten Vorteil von Crizanlizumab und bestätigen damit die Robustheit der primären Auswertung (Tabelle 4-37, Tabelle 4-38). Lediglich bei der konservativsten Imputationsmethode M6, bei der die Zahl vasoookklusiver Schmerzkrise bei Patienten mit vorzeitigem Behandlungsabbruch im Crizanlizumab-Arm unabhängig vom Grund für den Behandlungsabbruch über eine Jump-to-Reference-Methode basierend auf Daten von Patienten im Placebo-Arm ersetzt wurde, war der Unterschied nicht mehr statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,74 [0,54; 1,03] bei Auswertung durch das CRC bzw. 0,74 [0,52; 1,06] bei Auswertung durch den Prüfarzt). Selbst bei Annahme dieses Worst-Case-Szenarios wurde die statistische Signifikanz jedoch nur sehr knapp verfehlt. Dementsprechend sieht auch die EMA die Wirksamkeit von Crizanlizumab basierend auf den vorgelegten Daten als belegt und die Größe des beobachteten Effekts als klinisch relevant an (35).

Zusammenfassung

Zusammenfassend belegen die Daten der SUSTAIN-Studie eine statistisch signifikante Reduktion der belastenden vasoookklusiven Schmerzkrise unter der Therapie mit Crizanlizumab bei Patienten mit Sichelzellerkrankung. Die Robustheit der Ergebnisse wird dabei durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt, die auf Basis unterschiedlicher Analysepopulationen bzw. statistischer Analyseverfahren sowie unter Verwendung verschiedener Methoden zur Imputation fehlender Werte durchgeführt wurden. Wie ausführlich in Abschnitt 4.4.2.6.4 dargestellt, zeigte sich der Nutzen von Crizanlizumab außerdem in allen vorab definierten Subgruppen, unabhängig vom Einsatz einer begleitenden Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC)-Therapie, der Zahl vasoookklusiver Schmerzkrise im vorherigen Jahr oder dem Genotyp der Erkrankung.

Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasoookklusiven Schmerzkrise

Die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasoookklusiven Schmerzkrise war einer der sekundären Endpunkte der SUSTAIN-Studie. Dargestellt ist jeweils die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten bzw. zweiten vasoookklusiven Schmerzkrise, wobei die Definition einer vasoookklusiven Schmerzkrise derjenigen für den primären Endpunkt entsprach. Falls bis zum Ende der Studie bzw. dem Abbruch der Behandlung kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes (siehe auch Item 6a in Tabelle 4-56, Anhang 4-E) (41, 42).

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen bestätigen den Vorteil von Crizanlizumab (Tabelle 4-39) (41, 92, 94), der bereits für den primären Endpunkt nachgewiesen werden konnte. So verlängerte sich die mediane Zeit bis zur ersten vasoookklusiven Schmerzkrise von 1,4 Monaten im Placebo-Arm auf 4,1 Monate im Crizanlizumab-Arm. Das Risiko, die erste Schmerzkrise zu erleiden, konnte unter der Behandlung mit Crizanlizumab statistisch signifikant um 50% gesenkt werden (HR: 0,50 [0,33; 0,74]; $p = 0,001$). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei bereits wenige Wochen nach Studienbeginn und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil (Abbildung 4-4). Dementsprechend lag die Wahrscheinlichkeit, nach 12 Monaten noch keine vasoookklusive Schmerzkrise erlitten zu haben, im Crizanlizumab-Arm bei 29%, aber nur bei 10% im Placebo-Arm.

Auch die zweite vasoookklusive Schmerzkrise trat unter Crizanlizumab statistisch signifikant später auf als unter Placebo (HR: 0,53 [0,33; 0,87]; $p = 0,022$) (Tabelle 4-39) (41, 91). Während die mediane Zeit bis zur zweiten vasoookklusiven Schmerzkrise im Placebo-Arm lediglich bei 5,1 Monaten lag, konnte im Crizanlizumab-Arm eine Verlängerung um über 5 Monate auf 10,3 Monate dokumentiert werden (Abbildung 4-5).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasoookklusiven Schmerzkrise“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasoookklusiven Schmerzkrise (adjudiziert durch CRC)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Zeit bis zur ersten vasoookklusiven Schmerzkrise			
Zahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	43 (64,2)	54 (83,1)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis ^a (Monate)	4,07	1,38	
Hazard Ratio [95%-KI] ^b			0,50 [0,33; 0,74]
p-Wert ^c			0,001
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]			
Nach 3 Monaten	0,58 [0,45; 0,69]	0,36 [0,24; 0,48]	
Nach 6 Monaten	0,41 [0,29; 0,53]	0,21 [0,11; 0,32]	
Nach 9 Monaten	0,29 [0,18; 0,41]	0,12 [0,05; 0,21]	
Nach 12 Monaten	0,29 [0,18; 0,41]	0,10 [0,04; 0,19]	

Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vaso- okklusiven Schmerzkrise (adjudiziert durch CRC)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise			
Zahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	30 (44,8)	38 (58,5)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis ^a (Monate)	10,32	5,09	
Hazard Ratio [95%-KI] ^b			0,53 [0,33; 0,87]
p-Wert ^c			0,022
Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI]			
Nach 3 Monaten	0,85 [0,73; 0,92]	0,70 [0,56; 0,81]	
Nach 6 Monaten	0,66 [0,52; 0,76]	0,48 [0,34; 0,60]	
Nach 9 Monaten	0,57 [0,43; 0,68]	0,37 [0,24; 0,50]	
Nach 12 Monaten	0,47 [0,33; 0,59]	0,24 [0,13; 0,38]	
<p>Die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise (Definition gemäß dem primären Endpunkt). Falls bis zum Ende der Studie bzw. dem Abbruch der Behandlung kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes (d.h. Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage).</p> <p>^a Schätzung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode</p> <p>^b Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells mit der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrise im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) und der Behandlung als Kovariaten</p> <p>^c Berechnung des p-Werts mittels Logrank-Test stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrise im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein)</p> <p>Abkürzungen: CRC, crisis review committee; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall</p>			

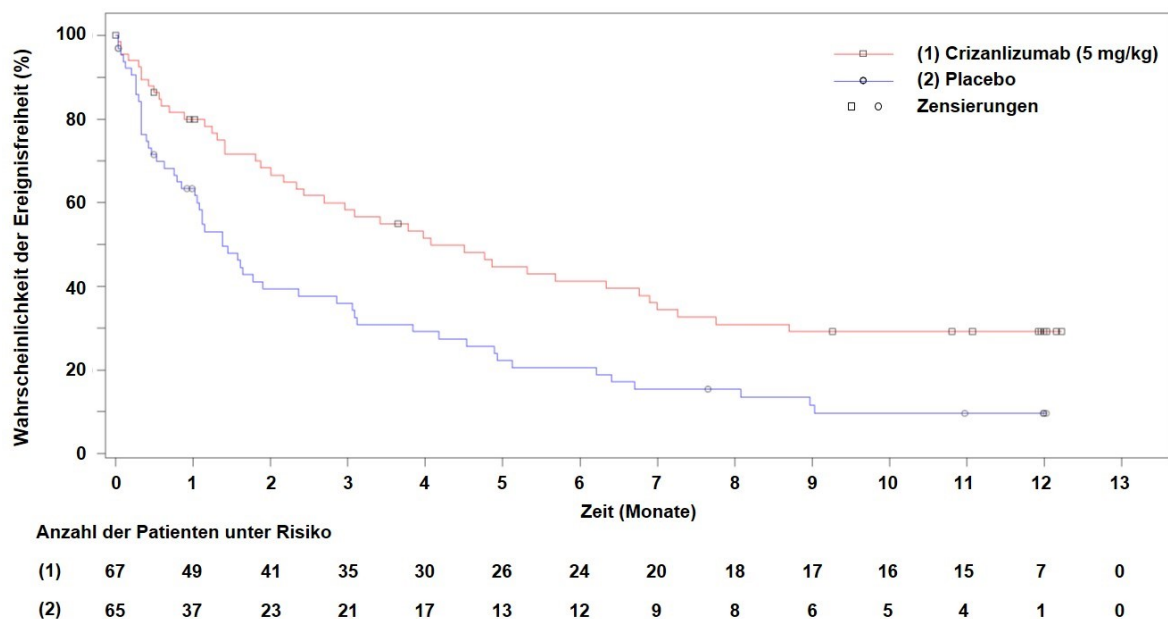
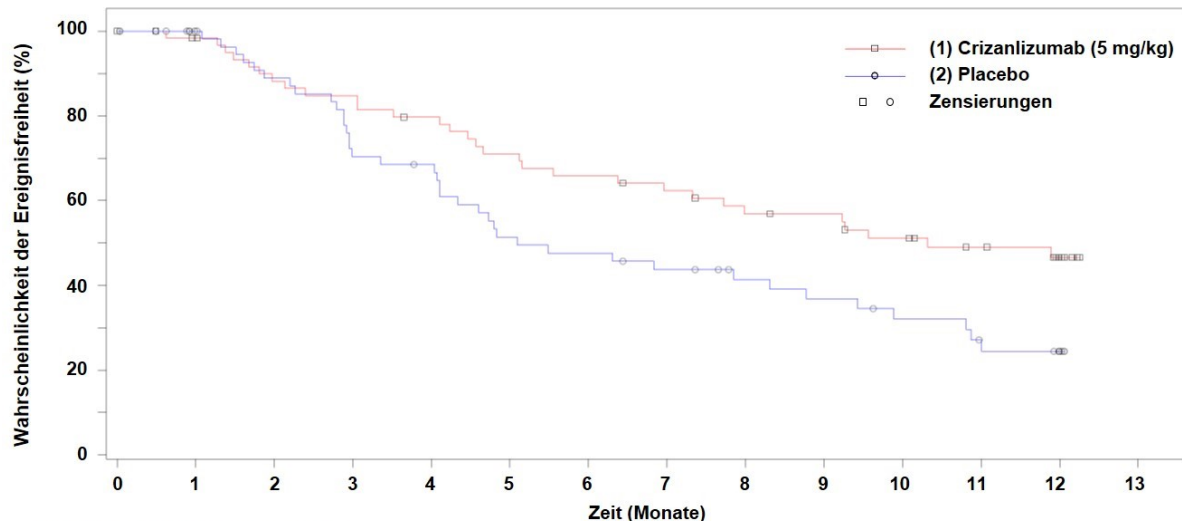


Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten vasookklusiven Schmerzkrise“ aus der Studie SUSTAIN – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	67	60	52	50	46	41	38	35	31	30	26	22	9	0
(2)	65	55	48	38	36	27	25	22	18	16	13	10	3	0

Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise“ aus der Studie SUSTAIN – Kaplan-Meier-Kurven

Zusammenfassend belegen somit auch die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen die klare Überlegenheit der Crizanlizumab-Therapie mit einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur ersten vasookklusiven Schmerzkrise auf das nahezu Dreifache bzw. der Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise auf das mehr als Doppelte. Auch bei Wiederholung der primären Auswertung für die mITT- bzw. die PP-Population bestätigte sich der Vorteil der Crizanlizumab-Therapie (41).

Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen

Die jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen war eines der sekundären Zielkriterien von SUSTAIN. Definition bzw. Erhebung entsprach der des primären Endpunktes, im Gegensatz zu diesem Endpunkt wurden mögliche Komplikationen einer vasookklusiven Schmerzkrise (akutes Thoraxsyndrom, Leber- bzw. Milzsequestration und Priapismus mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung) jedoch nicht als definierende Ereignisse berücksichtigt („unkomplizierte“ Schmerzkrise; vgl. Item 6a in Tabelle 4-56, Anhang 4-E) (41, 42).

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-40 zeigt, war auch die jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen unter der Crizanlizumab-Therapie statistisch signifikant geringer als unter Placebo (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: -1,00 [-1,98; 0,00]; $p = 0,015$) (41). Die mediane jährliche Rate konnte dabei unter

Crizanlizumab um 62,9% – von im Median 2,91 im Placebo-Arm auf 1,08 im Crizanlizumab-Arm – gesenkt werden. Auch hier war die Überlegenheit der Crizanlizumab-Therapie sowohl in der primären Analyse auf Basis der ITT-Population als auch bei einer Auswertung basierend auf der mITT- bzw. der PP-Population konsistent (41).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen (adjudiziert durch CRC)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Median	1,08	2,91	
Mittelwert ± SD	2,66 ± 4,165	3,88 ± 4,234	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^a	1,97	3,00	-1,00 [-1,98; 0,00] ^b
p-Wert ^c			0,015

Die jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen war definiert als die Zahl unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage.

^a Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.

^b Median der Differenzen

^c Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

Abkürzungen: CRC, crisis review committee; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung

Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome

Die jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome wurde ebenfalls als sekundärer Endpunkt der Studie SUSTAIN erhoben. Gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Kriterien wurde die Diagnose eines akuten Thoraxsyndroms dabei basierend auf einem neuen pulmonalen Infiltrat, das mindestens ein vollständiges Lungensegment involvierte und im Thorax-Röntgenbild mit einer alveolären Konsolidierung (nicht aber Atelektase) konsistent war, gestellt. Außerdem musste mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen: Brustschmerz, Körpertemperatur von > 38,5 °C, Tachypnoe, pfeifende Atemgeräusche oder Husten (siehe Item 6a in Tabelle 4-56, Anhang 4-E) (41, 42).

Die Auswertung der Ergebnisse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [0,00; 0,00]; p = 0,780) (Tabelle 4-41) (41). Dabei ist zu beachten, dass bei der Mehrzahl der Patienten

im Beobachtungszeitraum kein akutes Thoraxsyndrom auftrat und die mediane jährliche Rate in beiden Behandlungsgruppen bei 0,00 lag (Tabelle 4-36 und Tabelle 4-41) (41, 91).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome (adjudiziert durch CRC)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Median	0,00	0,00	
Mittelwert ± SD	0,24 ± 0,646	0,60 ± 3,048	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^a	0,00	0,00	0,00 [0,00; 0,00] ^b
p-Wert ^c			0,780

Die jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome war definiert als die Zahl akuter Thoraxsyndrome eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage.

^a Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.

^b Median der Differenzen

^c Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vaso-okklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

Abkürzungen: CRC, crisis review committee; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung

Jährliche Rate der Schmerzkrisentage (ergänzend dargestellt)

Die jährliche Rate der Schmerzkrisentage stellt einen explorativen Endpunkt der SUSTAIN-Studie dar. Die Definition einer vaso-okklusiven Schmerzkrisen entsprach dabei derjenigen für den primären Endpunkt (vgl. Item 6a in Tabelle 4-56, Anhang 4-E). Die für diesen Endpunkt relevante Zahl der Krisentage wurde den Angaben des Prüfarztes im CRF (case report form) zu Krisenbeginn und Krisenende entnommen (41, 42). Aufgrund der fehlenden Standardisierung bei der Bestimmung von Krisenbeginn und Krisenende, der Beeinflussung der Krisendauer durch Analgetika und der damit gegenüber dem primären Endpunkt deutlich eingeschränkten Validität, wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe hierzu Diskussion in Abschnitt 4.4.2.5.1). Die Ergebnisse sind jedoch im Folgenden zur Information ergänzend dargestellt.

Wie der Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-42 zu entnehmen ist, ergab der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied, allerdings zeigte sich ein deutlicher numerischer Vorteil für die Crizanlizumab-Therapie mit einem p-Wert, der das allgemein übliche Signifikanzniveau von 0,05 nur knapp verfehlt (Hodges-Lehmann-Schätzer

für Median der Differenzen: -4,00 [-10,85; 0,00]; $p = 0,092$). Die mediane Zahl der Schmerzkrisentage pro Jahr lag bei 13,92 Tagen im Placebo-Kontrollarm, aber nur bei 9,79 Tagen im Crizanlizumab-Arm, was einer Reduktion unter Crizanlizumab um 29,7% entspricht (41).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate der Schmerzkrisentage“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Jährliche Rate der Schmerzkrisentage	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Median	9,79	13,92	
Mittelwert \pm SD	26,37 \pm 47,938	41,27 \pm 68,324	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^a	16,65	22,56	-4,00 [-10,85; 0,00] ^b
p-Wert ^c			0,092

Die jährliche Rate der Schmerzkrisentage war definiert als die Zahl der Schmerzkrisentage eines Patienten während der Behandlungsphase $\times 365 / (\text{Datum des Behandlungsendes} - \text{Datum der Randomisierung} + 1)$, wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage.

^a Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.

^b Median der Differenzen

^c Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vaso-okklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

Abkürzungen: HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung

Jährliche Rate der Krankenhaustage

Die jährliche Rate der Krankenhaustage war der wichtigste sekundäre Endpunkt der SUSTAIN-Studie (41, 42). Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-43 zeigen, konnte die mediane jährliche Rate der Krankenhaustage unter Crizanlizumab um 41,8% gesenkt werden (4,00 vs. 6,87 Tage). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht zu beobachten (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [-4,36; 0,00]; $p = 0,450$) (41).

Zu beachten ist, dass diese Analyse alle Krankenhaustage einschloss, unabhängig von deren Ursache. Da hierbei – wie auch das IQWiG feststellt (61) – in Abhängigkeit vom Versorgungskontext jedoch auch weniger relevante Ereignisse enthalten sein können, wurde zusätzlich eine Post-hoc-Analyse dargestellt, im Rahmen derer ausschließlich Krankenhaustage berücksichtigt wurden, die im Zusammenhang mit einer vaso-okklusiven Schmerzkrise standen (92). Auch hier zeigte sich ein Trend zu einer verminderten Zahl der Krankenhaustage unter Crizanlizumab mit einer Senkung der medianen jährlichen Rate um 60,0% (2,01 vs. 5,03 Tage; Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [-3,00; 0,00]; $p = 0,716$).

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate der Krankenhaustage“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Jährliche Rate der Krankenhaustage	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Jährliche Rate der Krankenhaustage (insgesamt)			
Median	4,00	6,87	
Mittelwert ± SD	16,03 ± 24,021	24,97 ± 50,160	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^a	12,48	13,00	0,00 [-4,36; 0,00] ^b
p-Wert ^c			0,450
Jährliche Rate der Krankenhaustage aufgrund einer vaso-okklusiven Schmerzkrise			
Median	2,01	5,03	
Mittelwert ± SD	12,39 ± 18,710	18,64 ± 44,051	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^a	8,18	7,55	0,00 [-3,00; 0,00] ^b
p-Wert ^c			0,716
Die jährliche Rate der Krankenhaustage war definiert als die Zahl der Krankenhaustage eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage.			
^a Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.			
^b Median der Differenzen			
^c Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vaso-okklusiven Schmerzkrise im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).			
Abkürzungen: HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung			

Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate

Die Ergebnisse für den explorativen Endpunkt „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ sind in Tabelle 4-44 dargestellt (41, 42). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab sich nicht (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [0,00; 0,00]; p = 0,477). Auch hier ist jedoch auf die geringe Zahl der Erythrozytenkonzentrate zu verweisen, die während des Beobachtungszeitraums zum Einsatz kamen. Die mediane jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate lag in beiden Studienarmen bei 0,00 transfundierten Einheiten (Tabelle 4-44) (41).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65	Crizanlizumab vs. Placebo
Median	0,00	0,00	
Mittelwert ± SD	1,52 ± 2,866	2,88 ± 7,293	
Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^a	0,98	1,00	0,00 [0,00; 0,00] ^b
p-Wert ^c			0,477

Die jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate war definiert als die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage.

^a Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.

^b Median der Differenzen

^c Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vaso-okklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

Abkürzungen: HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung

Schmerz (BPI-LF)

Zur patientenberichteten Erhebung von Schmerz wurde in der SUSTAIN-Studie der BPI-LF herangezogen, der ursprünglich zur Schmerzbewertung bei Krebspatienten entwickelt wurde, aber auch zur Erfassung von Schmerzen bei anderen Erkrankungen verwendet werden kann (65, 66). Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn sowie während der Behandlungsphase an Tag 15, Woche 14, Woche 26, Woche 38 und Woche 52 sowie bei der Follow-up-Visite in Woche 58 ausgefüllt (41, 42). Die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-45 dargestellt (41, 91). Der Anteil der Patienten mit einem ausgefüllten Fragebogen lag zu Studienbeginn bei 71,6% im Crizanlizumab-Arm bzw. 84,6% im Placebo-Arm, zum Ende der Behandlungsphase in Woche 52 fielen die Rücklaufquoten auf 32,8% im Crizanlizumab-Arm bzw. 36,9% im Placebo-Arm ab. Der Anteil der Patienten, für die zu Studienbeginn sowie mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt ein ausgefüllter Fragebogen vorlag und die deshalb in der Auswertung mit Hilfe des MMRM-Modells berücksichtigt werden konnten, betrug 62,7% bzw. 78,5% in der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Gruppe (91).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist somit zu berücksichtigen, dass ein relevanter Anteil der Patienten nicht in die Analyse eingingen, der zudem zwischen den Studienarmen stark unterschiedlich war, und die Rücklaufquote im Studienverlauf deutlich abfiel, was insgesamt zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene führt (siehe Abschnitt 4.4.2.5.2).

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für den Fragebogen BPI-LF (ITT-Population)

Zeitpunkt	Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%) ^a	
	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65
Studienbeginn	48 (71,6)	55 (84,6)
Tag 15	46 (68,7)	52 (80,0)
Woche 14	42 (62,7)	37 (56,9)
Woche 26	33 (49,3)	33 (50,8)
Woche 38	33 (49,3)	33 (50,8)
Woche 52 (Behandlungsende)	22 (32,8)	24 (36,9)
Woche 58/Ende Follow-up ^b	34 (50,7)	35 (53,8)
Studienbeginn sowie mindestens ein Folgezeitpunkt	42 (62,7)	51 (78,5)

^a Prozentangaben bezogen auf die ITT-Population

^b Schließt Patienten mit vorzeitigem Behandlungsabbruch und einer weiteren Erhebung mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation mit ein.

Abkürzungen: BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; ITT, Intention to treat

Wie in Abschnitt 4.4.2.5.1 ausführlich beschrieben, wurden im vorliegenden Nutzendossier die a priori geplanten Auswertungen der beiden Indizes zur Schmerzintensität (Items 12-15) und Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 23a-g) dargestellt sowie zusätzlich – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Bewertungsverfahren (68, 69, 71, 72) – die Ergebnisse für das Item 12 („stärkster Schmerz“) getrennt betrachtet. Die einzelnen Skalen bzw. Indizes können dabei Werte zwischen 0 bis 10 annehmen, wobei höhere Werte mit stärker ausgeprägten Schmerzen bzw. einer stärkeren Beeinträchtigung der Patienten gleichzusetzen sind (67). Bei der Auswertung der stetigen Daten zeigt eine Verminderung der Scores gegenüber Studienbeginn folglich eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik an, eine negative Mittelwertdifferenz (LSMD) bedeutet einen Vorteil für Crizanlizumab. Eine graphische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf findet sich in Anhang 4-G.

Die Werte zu Studienbeginn sowie zu den weiteren Beobachtungszeitpunkten waren für alle betrachteten Skalen zwischen den Studienarmen vergleichbar (Tabelle 4-46) (41, 91). Zugleich ergaben sich für beide Behandlungsgruppen nur minimale Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Studienbeginn. Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigte sich weder bei dem für die Bewertung relevanten Zeitpunkt zu Behandlungsende in Woche 52 noch zu einem der anderen Erhebungszeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizanlizumab und Placebo (Tabelle 4-46) (41, 91). Zu beachten ist jedoch, dass die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nur zu einigen wenigen festgelegten Zeitpunkten während der Studienphase erfolgte, die nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Schmerzkrisis standen (41, 42). So fiel – selbst bei Berücksichtigung der Recall-Zeit von einer Woche – bei lediglich 71

der insgesamt 1.055 Erhebungen²⁴ (6,7%) der betrachtete Zeitraum mit dem Auftreten einer vasookklusiven Schmerzkrise zusammen (91). Zudem war der Anteil der Patienten, die begleitend Analgetika (und hierbei insbesondere Opioide) einnahmen, in beiden Studienarmen hoch (vgl. Tabelle 4-31), was die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ebenfalls einschränkt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Schmerz (BPI-LF)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67		Placebo N = 65		Crizanlizumab vs. Placebo LSMD [95%-KI] ^b p-Wert ^b
	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	
Schmerzintensität (Items 12-15)					
Studienbeginn	4,363 (2,12)		4,129 (2,01)		
Tag 15	4,241 (2,41)	-0,123 (1,34)	4,615 (2,04)	0,355 (1,73)	-0,338 [-0,974; 0,298] 0,295
Woche 14	4,595 (1,90)	-0,146 (1,15)	4,196 (2,09)	-0,152 (2,07)	0,272 [-0,404; 0,948] 0,427
Woche 26	4,232 (2,04)	-0,377 (1,25)	3,811 (1,96)	-0,563 (2,38)	0,256 [-0,596; 1,108] 0,552
Woche 38	4,242 (1,78)	-0,267 (1,41)	4,576 (1,81)	0,333 (1,84)	-0,344 [-1,082; 0,394] 0,357
Woche 52	4,216 (1,91)	-0,634 (1,85)	3,854 (2,26)	-0,310 (1,95)	-0,217 [-1,117; 0,682] 0,632
Woche 58/Ende Follow-up ^c	4,385 (2,11)	-0,145 (1,23)	4,221 (1,84)	-0,444 (1,86)	0,016 [-0,705; 0,736] 0,965
Stärkster Schmerz (Item 12)					
Studienbeginn	6,500 (2,705)		6,309 (2,918)		
Tag 15	6,289 (2,959)	-0,162 (2,444)	6,827 (2,595)	0,234 (3,016)	-0,225 [-1,177; 0,727] 1,000
Woche 14	6,643 (2,397)	-0,156 (2,438)	6,892 (2,961)	0,606 (3,517)	-0,371 [-1,437; 0,695] 1,000
Woche 26	6,333 (2,245)	-0,593 (2,171)	5,500 (2,771)	-0,968 (3,114)	0,622 [-0,503; 1,748] 0,998
Woche 38	6,212 (2,219)	-0,320 (2,673)	6,848 (2,796)	0,448 (2,848)	-0,798 [-1,962; 0,367] 0,987
Woche 52	6,182 (2,648)	-1,000 (2,744)	5,792 (3,526)	-0,773 (3,436)	-0,170 [-1,512; 1,172] 1,000
Woche 58/Ende Follow-up ^c	6,606 (2,609)	-0,370 (2,691)	6,457 (2,832)	-0,733 (3,383)	0,248 [-0,886; 1,383] 1,000

²⁴ Angabe für den Fragebogen SF-36v2 für die Patienten aller drei Studienarme

Schmerz (BPI-LF)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67		Placebo N = 65		Crizanlizumab vs. Placebo LSMD [95%-KI] ^b p-Wert ^b
	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	
Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 23a-g)					
Studienbeginn	4,643 (2,57)		4,995 (2,95)		
Tag 15	3,810 (2,86)	-0,674 (2,29)	4,697 (2,56)	-0,816 (2,36)	-0,140 [-1,010; 0,729] 0,750
Woche 14	4,764 (2,84)	-0,213 (2,40)	4,984 (2,94)	-0,039 (3,04)	-0,329 [-1,500; 0,841] 0,578
Woche 26	4,596 (2,44)	-0,583 (2,28)	4,567 (2,46)	-0,821 (3,16)	0,034 [-1,040; 1,109] 0,950
Woche 38	4,065 (2,24)	-0,886 (2,77)	4,909 (2,53)	-0,221 (3,11)	-0,357 [-1,441; 0,727] 0,515
Woche 52	4,663 (2,51)	-1,014 (2,10)	4,386 (2,88)	-0,819 (2,85)	0,134 [-1,154; 1,422] 0,837
Woche 58/Ende Follow-up ^c	4,269 (2,44)	-0,476 (2,35)	4,639 (2,48)	-0,802 (2,58)	0,133 [-0,854; 1,120] 0,790

^a mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn; Eine negative Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung (auf einer Skala von 0 bis 10).

^b LSMD, 95%-Konfidenzintervall und p-Wert aus einem linearen gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit dem Baseline-Wert, der Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein), der Visite, der Behandlung sowie der Interaktion von Behandlung und Visite als feste Effekte und dem Patienten als zufälligen Effekt (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). Eine negative LSMD zeigt einen Vorteil für Crizanlizumab an.

^c Schließt Patienten mit vorzeitigem Behandlungsabbruch und einer weiteren Erhebung mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation mit ein.

Abkürzungen: BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LSMD, Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MMRM, mixed linear model with repeated measures; SD, Standardabweichung

4.4.2.6.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der SUSTAIN-Studie mit Hilfe des generischen Fragebogens SF-36v2 (73, 74). Wie der BPI-LF wurde auch der SF-36v2 sowohl zu Studienbeginn als auch während der Behandlungsphase an Tag 15, Woche 14, Woche 26, Woche 38, Woche 52 sowie zum Ende des Follow-ups (Woche 58) ausgefüllt (41, 42). Die Rücklaufquoten lagen zu Studienbeginn bei 94,0% im Crizanlizumab-Arm bzw. 100% im Placebo-Arm, zum Ende der Behandlungsphase in Woche 52 bei 53,7% im Crizanlizumab-Arm bzw. 52,3% im Placebo-Arm (Tabelle 4-47) (41, 91). Der Anteil der Patienten, für die zu Studienbeginn sowie mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt ein ausgefüllter Fragebogen vorlag und die deshalb in die Auswertung mit Hilfe des MMRM-Modells eingingen, betrug 89,6% in der Crizanlizumab-Gruppe bzw. 93,8% in der Placebo-Gruppe (91).

Auch bei diesem Endpunkt ist somit aufgrund der im Studienverlauf abfallenden Rücklaufquoten von einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial auszugehen (vgl. Abschnitt 4.4.2.5.2).

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für den Fragebogen SF-36v2 (ITT-Population)

Zeitpunkt	Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%) ^a	
	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67	Placebo N = 65
Studienbeginn	63 (94,0)	65 (100)
Tag 15	61 (91,0)	59 (90,8)
Woche 14	55 (82,1)	48 (73,8)
Woche 26	48 (71,6)	46 (70,8)
Woche 38	46 (68,7)	42 (64,6)
Woche 52 (Behandlungsende)	36 (53,7)	34 (52,3)
Woche 58/Ende Follow-up ^b	47 (70,1)	46 (70,8)
Studienbeginn sowie mindestens ein Folgezeitpunkt	60 (89,6)	61 (93,8)

^a Prozentangaben bezogen auf die ITT-Population; Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Zahl der Patienten, die in die Auswertung der beiden Summenscores PCS und MCS eingingen.

^b Schließt Patienten mit vorzeitigem Behandlungsabbruch und einer weiteren Erhebung mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation mit ein.

Abkürzungen: ITT, Intention to treat; MCS, Mental Component Summary; PCS, Physical Component Summary; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

Für die Nutzenbewertung wurden gemäß der Festlegung im Studienprotokoll sowohl die beiden übergreifenden Domänen, der körperliche und der psychische Summenscore, als auch die acht zugehörigen Einzelskalen betrachtet, aus denen sich die Summenscores zusammensetzen (vgl. Abschnitt 4.4.2.5.1). Die einzelnen Domänen bzw. Skalen können dabei Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als beim BPI-LF – einem besseren Befinden entsprechen. Demgemäß zeigt eine Zunahme der Scores gegenüber Studienbeginn eine verbesserte Lebensqualität bzw. ein positiver Effektschätzer (LSMD) einen Vorteil für Crizanlizumab an (73, 74). Eine graphische Darstellung der Werte im Studienverlauf findet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48 zeigt die Ergebnisse für die einzelnen Scores des SF-36v2 (41). Wie bei der Erhebung mittels BPI-LF wurden für alle betrachteten Skalen in beiden Armen im Studienverlauf nur geringfügige Änderungen der Mittelwerte im Vergleich zur Baseline beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich für keinen der Erhebungszeitpunkte, weder für einen der beiden Summenscores noch für eine der Einzelskalen. Auch hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen nur zu einigen wenigen Zeitpunkten während der Studienphase erfolgte, die nicht im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Schmerzkrise standen (41, 42), und deshalb lediglich 6,7% der abgefragten Zeiträume eine

vasookklusive Krise abdeckten (91). Darüber hinaus handelt es sich bei dem Fragebogen um ein generisches Messinstrument, das nicht speziell auf die Erfassung erkrankungsspezifischer Probleme bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ausgerichtet ist und krankheitsspezifische Effekte somit möglicherweise nicht oder nicht mit ausreichender Sensitivität abbildet.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Gesundheits- bezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67		Placebo N = 65		Crizanlizumab vs. Placebo LSMD [95%-KI] ^b p-Wert ^b
	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	
Körperlicher Summenscore (PCS)					
Studienbeginn	39,369 (10,11)		40,186 (8,67)		
Tag 15	40,043 (9,91)	0,137 (4,98)	38,516 (8,94)	-1,457 (6,50)	1,732 [-0,299; 3,763] 0,094
Woche 14	38,836 (10,60)	-1,169 (5,98)	39,496 (11,28)	-1,090 (7,32)	-0,272 [-3,136; 2,592] 0,852
Woche 26	40,478 (10,13)	0,737 (7,88)	40,545 (9,19)	0,256 (7,46)	0,511 [-2,330; 3,352] 0,723
Woche 38	41,534 (10,97)	1,626 (8,19)	40,605 (10,38)	-0,154 (8,42)	1,203 [-2,039; 4,445] 0,464
Woche 52	41,901 (11,07)	2,688 (8,14)	41,392 (11,09)	0,327 (7,78)	1,601 [-1,762; 4,965] 0,348
Woche 58/Ende Follow-up ^c	40,854 (10,40)	1,058 (8,38)	41,128 (9,31)	0,426 (8,26)	0,674 [-2,551; 3,899] 0,680
Körperliche Funktionsfähigkeit					
Studienbeginn	64,665 (26,04)		65,427 (23,13)		
Tag 15	63,118 (26,61)	-0,697 (14,87)	66,412 (21,70)	1,535 (17,91)	-2,025 [-7,588; 3,538] 0,473
Woche 14	62,679 (25,87)	-3,148 (15,18)	63,776 (25,91)	-2,755 (16,82)	0,370 [-6,359; 7,099] 0,914
Woche 26	63,265 (27,74)	-2,872 (14,71)	64,891 (23,58)	-0,435 (15,95)	-2,741 [-9,486; 4,003] 0,423
Woche 38	65,423 (28,36)	-1,124 (20,69)	64,961 (25,32)	0,310 (20,69)	-0,274 [-8,275; 7,727] 0,946
Woche 52	67,855 (26,52)	4,651 (15,35)	64,540 (30,06)	-0,889 (22,51)	3,465 [-4,943; 11,873] 0,417
Woche 58/Ende Follow-up ^c	65,547 (26,28)	1,354 (18,56)	63,804 (24,39)	-1,582 (21,94)	1,826 [-5,923; 9,575] 0,642
Körperliche Rollenfunktion					
Studienbeginn	59,226 (26,96)		59,423 (29,94)		
Tag 15	63,508 (26,40)	3,708 (21,12)	56,250 (30,22)	-2,754 (29,00)	6,899 [-0,993; 14,792] 0,086

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesundheits- bezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67		Placebo N = 65		Crizanlizumab vs. Placebo
	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	LSMD [95%-KI] ^b p-Wert ^b
Woche 14	58,036 (31,39)	-1,505 (23,91)	64,158 (29,25)	0,638 (28,42)	-3,801 [-13,211; 5,610] 0,426
Woche 26	61,224 (28,92)	4,654 (26,14)	64,810 (26,79)	4,755 (26,16)	-1,602 [-10,290; 7,086] 0,716
Woche 38	67,527 (29,45)	7,083 (28,75)	62,798 (30,34)	0,000 (26,48)	4,563 [-5,863; 14,989] 0,388
Woche 52	66,493 (29,81)	5,714 (28,54)	63,036 (31,56)	1,071 (27,93)	4,528 [-6,947; 16,003] 0,436
Woche 58/Ende Follow-up ^c	63,333 (29,12)	3,529 (29,57)	63,043 (27,25)	1,766 (32,29)	0,234 [-10,040; 10,509] 0,964
Körperliche Schmerzen					
Studienbeginn	52,810 (27,31)		51,646 (25,87)		
Tag 15	58,452 (28,18)	4,712 (19,08)	47,557 (27,88)	-3,254 (25,96)	9,498 [1,854; 17,143] 0,015
Woche 14	54,214 (30,01)	-1,056 (25,04)	55,347 (33,55)	-0,306 (27,79)	-1,968 [-11,731; 7,794] 0,691
Woche 26	61,714 (26,54)	8,787 (19,00)	57,696 (26,57)	3,609 (23,61)	3,937 [-5,221; 13,096] 0,397
Woche 38	62,087 (28,51)	5,533 (25,49)	51,674 (32,51)	-3,233 (28,37)	7,422 [-2,598; 17,443] 0,145
Woche 52	59,639 (31,07)	3,229 (29,84)	59,114 (35,26)	2,886 (27,14)	-0,691 [-12,543; 11,160] 0,908
Woche 58/Ende Follow-up ^c	56,306 (27,28)	0,750 (27,62)	58,304 (30,13)	3,891 (27,51)	-2,496 [-12,517; 7,524] 0,623
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
Studienbeginn	41,487 (21,24)		40,181 (19,69)		
Tag 15	42,262 (20,31)	-0,605 (11,43)	40,000 (20,30)	0,275 (11,31)	-0,383 [-4,795; 4,028] 0,864
Woche 14	42,786 (23,40)	0,784 (14,59)	45,167 (20,31)	3,396 (13,68)	-2,031 [-7,170; 3,108] 0,436
Woche 26	40,583 (23,65)	-3,058 (15,21)	43,22 (23,12)	1,978 (17,89)	-2,958 [-9,102; 3,186] 0,343
Woche 38	45,522 (25,57)	2,563 (15,89)	42,163 (21,79)	0,517 (15,94)	2,659 [-3,261; 8,578] 0,376
Woche 52	45,139 (27,55)	3,095 (16,52)	44,743 (20,94)	1,379 (15,33)	-0,215 [-6,655; 6,225] 0,948
Woche 58/Ende Follow-up ^c	4,375 (26,78)	1,944 (16,96)	44,696 (19,34)	2,418 (14,69)	1,038 [-5,132; 7,208] 0,740

Gesundheits- bezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Crizanzumab (5 mg/kg) N = 67		Placebo N = 65		Crizanzumab vs. Placebo LSMD [95%-KI] ^b p-Wert ^b
	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	
Psychischer Summenscore (MCS)					
Studienbeginn	46,460 (11,10)		43,938 (14,81)		
Tag 15	48,549 (10,13)	2,206 (9,10)	46,397 (13,42)	2,628 (11,08)	0,490 [-2,587; 3,566] 0,754
Woche 14	47,856 (11,75)	1,229 (12,15)	49,343 (13,32)	2,282 (9,88)	-1,317 [-5,267; 2,633] 0,511
Woche 26	47,396 (13,14)	1,268 (12,41)	47,697 (11,40)	2,438 (11,86)	-0,830 [-4,998; 3,338] 0,694
Woche 38	50,089 (12,35)	1,886 (11,12)	45,323 (14,50)	0,270 (13,57)	2,417 [-1,841; 6,675] 0,264
Woche 52	47,458 (12,61)	-0,847 (9,64)	46,929 (13,92)	1,441 (10,91)	-0,451 [-5,281; 4,378] 0,854
Woche 58/Ende Follow-up ^c	45,410 (12,74)	-0,425 (10,47)	46,047 (12,46)	0,995 (11,36)	-1,215 [-5,281; 2,851] 0,556
Vitalität					
Studienbeginn	47,354 (19,06)		47,756 (26,19)		
Tag 15	50,437 (17,57)	2,896 (17,30)	47,034 (24,77)	-0,918 (16,02)	3,858 [-1,938; 9,655] 0,191
Woche 14	49,293 (23,93)	1,929 (21,77)	50,255 (24,93)	-0,085 (19,58)	1,152 [-6,028; 8,333] 0,752
Woche 26	52,168 (23,02)	4,388 (18,29)	49,728 (24,33)	-0,634 (20,11)	4,706 [-1,955; 11,367] 0,165
Woche 38	57,473 (24,85)	8,194 (20,46)	47,674 (24,01)	-1,308 (19,17)	8,319 [0,945; 15,693] 0,027
Woche 52	51,215 (26,42)	3,036 (20,41)	55,147 (24,93)	3,676 (16,79)	-4,155 [-12,691; 4,381] 0,337
Woche 58/Ende Follow-up ^c	49,583 (23,36)	2,466 (19,03)	50,317 (22,78)	-0,770 (14,75)	1,010 [-6,170; 8,190] 0,782
Soziale Funktionsfähigkeit					
Studienbeginn	69,643 (24,25)		65,962 (27,02)		
Tag 15	74,597 (22,52)	2,966 (21,32)	69,915 (25,01)	4,661 (27,65)	1,194 [-6,317; 8,705] 0,754
Woche 14	70,759 (25,37)	-0,694 (23,84)	72,449 (24,60)	2,296 (23,20)	-1,568 [-9,679; 6,543] 0,703
Woche 26	71,429 (27,48)	2,660 (20,51)	72,826 (24,05)	5,435 (28,83)	-1,934 [-10,371; 6,503] 0,651
Woche 38	81,793 (22,32)	7,778 (22,18)	68,605 (25,06)	1,453 (28,24)	9,534 [1,259; 17,810] 0,024
Woche 52	75,694 (24,63)	2,857 (26,09)	71,786 (26,32)	4,286 (24,99)	1,494 [-9,493; 12,481] 0,788

Gesundheits- bezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 67		Placebo N = 65		Crizanlizumab vs. Placebo LSMD [95%-KI] ^b p-Wert ^b
	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	Mittelwert (SD)	Mittlere Änderung ^a (SD)	
Woche 58/Ende Follow-up ^c	71,750 (23,26)	2,041 (21,85)	71,196 (23,99)	4,348 (24,47)	-0,345 [-8,774; 8,083] 0,936
Emotionale Rollenfunktion					
Studienbeginn	72,487 (24,58)		66,154 (33,04)		
Tag 15	77,732 (22,60)	4,379 (21,24)	72,316 (30,42)	6,780 (28,68)	1,157 [-6,683; 8,997] 0,771
Woche 14	70,530 (29,75)	-3,066 (32,05)	78,231 (28,91)	7,143 (30,14)	-8,964 [-19,076; 1,147] 0,082
Woche 26	73,299 (27,43)	0,887 (28,30)	78,623 (24,07)	9,240 (26,94)	-7,165 [-16,326; 1,996] 0,124
Woche 38	75,544 (28,13)	-2,222 (29,27)	71,230 (32,88)	0,794 (28,38)	-0,207 [-10,748; 10,334] 0,969
Woche 52	75,000 (27,82)	-3,095 (23,14)	70,714 (32,80)	1,667 (30,71)	0,501 [-10,953; 11,955] 0,931
Woche 58/Ende Follow-up ^c	69,833 (29,16)	-4,251 (23,39)	69,565 (28,88)	1,087 (31,01)	-3,536 [-13,111; 6,039] 0,467
Psychisches Wohlbefinden					
Studienbeginn	70,536 (21,28)		67,308 (25,31)		
Tag 15	72,848 (21,07)	3,602 (18,58)	69,703 (24,01)	2,754 (20,90)	1,705 [-4,259; 7,669] 0,573
Woche 14	75,595 (21,55)	5,478 (19,33)	74,107 (23,45)	3,444 (17,40)	2,021 [-4,566; 8,607] 0,545
Woche 26	71,301 (24,70)	1,862 (21,96)	70,109 (22,82)	1,495 (18,12)	0,159 [-7,220; 7,538] 0,966
Woche 38	75,543 (22,20)	3,611 (18,15)	68,895 (26,00)	0,000 (22,78)	4,430 [-3,126; 11,987] 0,248
Woche 52	71,701 (24,57)	-0,179 (16,15)	71,691 (24,73)	2,757 (17,08)	-1,354 [-10,177; 7,470] 0,762
Woche 58/Ende Follow-up ^c	71,833 (24,75)	2,509 (20,00)	70,516 (24,14)	1,766 (22,62)	-0,416 [-8,473; 7,642] 0,919
<p>^a mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn; Eine positive Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung (auf einer Skala von 0 bis 100).</p> <p>^b LSMD, 95%-Konfidenzintervall und p-Wert aus einem linearen gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit dem Baseline-Wert, der Zahl vasoookklusiver Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein), der Visite, der Behandlung sowie der Interaktion von Behandlung und Visite als feste Effekte und dem Patienten als zufälligen Effekt (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). Eine positive LSMD zeigt einen Vorteil für Crizanlizumab an.</p> <p>^c Schließt Patienten mit vorzeitigem Behandlungsabbruch und einer weiteren Erhebung mindestens 6 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation mit ein.</p> <p>Abkürzungen: HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LSMD, Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS, Mental Component Summary; MMRM, mixed linear model with repeated measures; PCS, Physical Component Summary; SD, Standardabweichung; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey</p>					

4.4.2.6.3 Verträglichkeit

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie SUSTAIN erfolgte mit Hilfe der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation) (41, 42). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb des 6-wöchigen Follow-ups nach Verabreichung der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Vasookklusive Schmerzkrisen wurden gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls nicht als unerwünschte Ereignisse gewertet. Die mediane Behandlungsdauer war in den beiden Studienarmen vergleichbar: sie lag bei 364,0 Tagen im Crizanlizumab- bzw. 365,0 Tagen im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-30 in Abschnitt 4.4.2.4.1) (41).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Wie die Daten der SUSTAIN-Studie zeigen, wurde bei fast allen Patienten in den beiden Armen mindestens ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet (Tabelle 4-49) (41, 91). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war dabei unter der Therapie mit Crizanlizumab bzw. Placebo vergleichbar (86,4% vs. 88,7%). Die meisten Patienten erlitten ausschließlich Ereignisse von milder oder moderater Natur (Gesamtrate nicht schwerer unerwünschter Ereignisse: 68,2% vs. 69,4%). Schwere unerwünschte Ereignisse wurden dagegen kaum beobachtet und traten unter Crizanlizumab und Placebo mit ähnlicher Häufigkeit auf (18,2% vs. 19,4%). Auch der Anteil der Patienten, für die ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert wurde, war zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen (25,8% vs. 27,4%). Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, waren selten. So beendeten lediglich 2 Patienten²⁵ (3,0%) im Crizanlizumab-Arm bzw. 3 Patienten (4,8%) im Placebo-Arm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse. Insgesamt verstarben jeweils 2 Patienten im Crizanlizumab- bzw. Placebo-Arm (3,0% vs. 3,2%). Als Todesursache im Crizanlizumab-Arm wurde bei einem Patienten „Sichelzellanämie mit Krise“ angegeben, der zweite Patient verstarb in Folge von Endokarditis und Sepsis. Nach Einschätzung der Prüfarzte stand jedoch keiner der Todesfälle im Zusammenhang mit der Prüfmedikation (41). Unerwünschte Ereignisse traten somit unter Crizanlizumab nicht häufiger auf als unter Placebo. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ergab sich für keine der dargestellten Gesamtraten (siehe Tabelle 4-49) (41, 91).

²⁵ Einer der beiden Patienten beendete die Behandlung mit Crizanlizumab aufgrund des UE „Sichelzellanämie mit Krise“ und verstarb in der Folge. Bei den Angaben zum Patientenfluss (Tabelle 4-30) wurde für diesen Patienten „Tod“ als Abbruchgrund gelistet (96), was zu unterschiedlichen Angaben für die Zahl der Patienten mit Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse im Crizanlizumab-Arm in Tabelle 4-30 und Tabelle 4-49 führt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie SUSTAIN – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Sicherheitspopulation)

Verträglichkeit	Patienten mit Ereignis ^a , n (%)		Crizanlizumab vs. Placebo			
	Crizanlizumab ^b N = 66	Placebo N = 62	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^c
UEs	57 (86,4)	55 (88,7)	0,97 [0,85; 1,11]	0,81 [0,28; 2,31]	-0,02 [-0,14; 0,09]	0,694
Nicht schwere UEs ^{d, e}	45 (68,2)	43 (69,4)	0,98 [0,78; 1,24]	0,95 [0,45; 2,00]	-0,01 [-0,17; 0,15]	0,896
Schwere UEs ^d	12 (18,2)	12 (19,4)	0,94 [0,46; 1,93]	0,93 [0,38; 2,25]	-0,01 [-0,15; 0,12]	0,858
SUEs	17 (25,8)	17 (27,4)	0,94 [0,53; 1,67]	0,92 [0,42; 2,01]	-0,02 [-0,17; 0,14]	0,820
Abbrüche wegen UEs	2 (3,0) ^f	3 (4,8)	0,63 [0,11; 3,62]	0,61 [0,10; 3,81]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,595
UEs, die zum Tod führten	2 (3,0)	2 (3,2)	0,94 [0,14; 6,47]	0,94 [0,13; 6,87]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,937

^a Patienten mit mehreren Ereignissen in einer Kategorie wurden in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren Kategorien wurden in jeder Kategorie einmal gezählt.

^b Ergebnisse für den Crizanlizumab-(5 mg/kg)-Studienarm

^c Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach der Zahl der vaso-okklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

^d Bewertung des Schweregrads nach der folgenden Einstufung: leicht: keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; moderat: Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; schwer: Verhinderung von Alltagsaktivitäten.

^e umfasst unerwünschte Ereignisse der Schweregrade „leicht“ und „moderat“.

^f Einer der beiden Patienten beendete die Behandlung mit Crizanlizumab aufgrund des UE „Sichelzellanämie mit Krise“ und verstarb in der Folge. Bei den Angaben zum Patientenfluss in Tabelle 4-30 wurde für diesen Patienten jedoch „Tod“ als Abbruchgrund gelistet, weshalb hier „unerwünschtes Ereignis“ lediglich bei einem Patienten als Abbruchgrund angegeben wurde (96).

Abkürzungen: ARR, absolute Risikoreduktion; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; KI, Konfidenzintervall; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Um spezifische unerwünschte Ereignisse der eingesetzten Wirkstoffe abzubilden, wurden neben den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers außerdem häufige unerwünschte Ereignisse auf Basis von Systemorganklassen (SOCs) sowie Preferred Terms (PTs) betrachtet. Dargestellt wurden den Vorgaben der Dossievorlage in Abschnitt 4.3.1.3.1 entsprechend Auswertungen für häufige unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) sowie für häufige schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (jeweils $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm).

Auch die Betrachtung unerwünschter Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene in Tabelle 4-50 zeigt, dass sich das Sicherheitsprofil von Crizanlizumab nicht wesentlich von dem von Placebo unterscheidet (41, 91). So war die Häufigkeit dieser Ereignisse in beiden Armen überwiegend vergleichbar. Ein statistisch signifikanter Unterschied war nur für unerwünschte Ereignisse der Systemorganklasse „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zu beobachten, die bei 15,2% der Patienten im Crizanlizumab-Arm bzw. 3,2% der Patienten im Placebo-Arm auftraten (RR: 4,70 [1,07; 20,59]; $p = 0,022$). Am häufigsten waren in beiden Armen unerwünschte Ereignisse der SOCs „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, wobei teilweise unter Crizanlizumab, teilweise unter Placebo höhere Ereigniszahlen zu verzeichnen waren. Schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm wurden lediglich für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dokumentiert, aber auch hier ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizanlizumab und Placebo (7,6% vs. 4,8%; RR: 1,57 [0,39; 6,28]; $p = 0,539$ bzw. 12,1% vs. 16,1%; RR: 0,75 [0,32; 1,78]; $p = 0,512$).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie SUSTAIN – unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Sicherheitspopulation)

Verträglichkeit Systemorganklasse ^a Preferred Term ^a	Patienten mit Ereignis ^b , n (%)		Crizanlizumab vs. Placebo			
	Crizan- lizumab ^c N = 66	Placebo N = 62	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse^e						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (12,1)	10 (16,1)	0,75 [0,32; 1,78]	0,72 [0,26; 1,95]	-0,04 [-0,16; 0,08]	0,526
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (39,4)	15 (24,2)	1,63 [0,96; 2,77]	2,04 [0,95; 4,37]	0,15 [-0,01; 0,31]	0,069
Diarrhö	7 (10,6)	2 (3,2)	3,29 [0,71; 15,23]	3,56 [0,71; 17,84]	0,07 [-0,01; 0,16]	0,102
Übelkeit	12 (18,2)	7 (11,3)	1,61 [0,68; 3,83]	1,75 [0,64; 4,77]	0,07 [-0,05; 0,19]	0,281
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (36,4)	18 (29,0)	1,25 [0,76; 2,07]	1,40 [0,66; 2,94]	0,07 [-0,09; 0,24]	0,389
Pyrexie	7 (10,6)	4 (6,5)	1,64 [0,51; 5,34]	1,72 [0,48; 6,19]	0,04 [-0,05; 0,14]	0,397
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (51,5)	33 (53,2)	0,97 [0,70; 1,35]	0,93 [0,47; 1,87]	-0,02 [-0,19; 0,16]	0,844
Infektion der oberen Atemwege	7 (10,6)	6 (9,7)	1,10 [0,39; 3,08]	1,11 [0,35; 3,50]	0,01 [-0,10; 0,11]	0,847

Verträglichkeit Systemorganklasse ^a Preferred Term ^a	Patienten mit Ereignis ^b , n (%)		Crizanlizumab vs. Placebo			
	Crizanlizumab ^c N = 66	Placebo N = 62	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d
Harnwegsinfektion	9 (13,6)	7 (11,3)	1,21 [0,48; 3,05]	1,24 [0,43; 3,56]	0,02 [-0,09; 0,14]	0,684
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (15,2)	2 (3,2)	4,70 [1,07; 20,59]	5,36 [1,12; 25,53]	0,12 [0,02; 0,22]	0,022
Untersuchungen	14 (21,2)	18 (29,0)	0,73 [0,40; 1,34]	0,66 [0,29; 1,47]	-0,08 [-0,23; 0,07]	0,315
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (6,1)	9 (14,5)	0,42 [0,14; 1,29]	0,38 [0,11; 1,30]	-0,08 [-0,19; 0,02]	0,118
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	27 (40,9)	18 (29,0)	1,41 [0,87; 2,29]	1,69 [0,81; 3,53]	0,12 [-0,05; 0,28]	0,162
Arthralgie	12 (18,2)	5 (8,1)	2,25 [0,84; 6,03]	2,53 [0,84; 7,67]	0,10 [-0,01; 0,22]	0,093
Rückenschmerzen	10 (15,2)	7 (11,3)	1,34 [0,54; 3,31]	1,40 [0,50; 3,95]	0,04 [-0,08; 0,16]	0,508
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	8 (12,1)	6 (9,7)	1,25 [0,46; 3,41]	1,29 [0,42; 3,95]	0,02 [-0,08; 0,13]	0,672
Schmerzen in einer Extremität	11 (16,7)	10 (16,1)	1,03 [0,47; 2,26]	1,04 [0,41; 2,65]	0,01 [-0,12; 0,13]	0,926
Erkrankungen des Nervensystems	21 (31,8)	15 (24,2)	1,32 [0,75; 2,31]	1,46 [0,67; 3,19]	0,08 [-0,08; 0,23]	0,339
Kopfschmerz	11 (16,7)	10 (16,1)	1,03 [0,47; 2,26]	1,04 [0,41; 2,65]	0,01 [-0,12; 0,13]	0,924
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (19,7)	16 (25,8)	0,76 [0,40; 1,45]	0,71 [0,31; 1,62]	-0,06 [-0,21; 0,08]	0,419
Husten	4 (6,1)	7 (11,3)	0,54 [0,17; 1,74]	0,51 [0,14; 1,82]	-0,05 [-0,15; 0,05]	0,301
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (18,2)	9 (14,5)	1,25 [0,57; 2,76]	1,31 [0,51; 3,36]	0,04 [-0,09; 0,16]	0,587
Schwere unerwünschte Ereignisse^{f, g}						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (7,6)	3 (4,8)	1,57 [0,39; 6,28]	1,61 [0,37; 7,05]	0,03 [-0,06; 0,11]	0,539
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^g						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (12,1)	10 (16,1)	0,75 [0,32; 1,78]	0,72 [0,26; 1,95]	-0,04 [-0,16; 0,08]	0,512

^a Kodierung gemäß MedDRA Version 16.1

^b Patienten mit mehreren Ereignissen in einer Kategorie werden in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren Kategorien werden in jeder Kategorie einmal gezählt.

^c Ergebnisse für den Crizanlizumab-(5 mg/kg)-Studienarm

^d Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach der Zahl der vaso-okklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

Verträglichkeit Systemorganklasse ^a Preferred Term ^a	Patienten mit Ereignis ^b , n (%)		Crizanlizumab vs. Placebo			
	Crizanlizumab ^c N = 66	Placebo N = 62	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d
^e Darstellung aller unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (siehe Abschnitt 4.4.2.5.1). ^f Bewertung des Schweregrads nach der folgenden Einstufung: leicht: keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; moderat: Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; schwer: Verhinderung von Alltagsaktivitäten. ^g Darstellung aller schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (siehe Abschnitt 4.4.2.5.1). Abkürzungen: ARR, absolute Risikoreduktion; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR, Odds Ratio; PT, Preferred Term; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class						

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie SUSTAIN – Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT (Sicherheitspopulation)

Verträglichkeit Systemorganklasse ^a Preferred Term ^a	Patienten mit Ereignis ^b , n (%)	
	Crizanlizumab (5 mg/kg) N = 66	Placebo N = 62
Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	2 (3,0)	3 (4,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (1,6)
Leukozytose	0 (0,0)	1 (1,6)
Herzerkrankungen	1 (1,5)	0 (0,0)
Bradykardie	1 (1,5)	0 (0,0)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (1,5)	0 (0,0)
Sichelzellanämie mit Krise	1 (1,5)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,6)
Ikterus	0 (0,0)	1 (1,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	1 (1,6)
Infektiöse Arthritis	0 (0,0)	1 (1,6)
Bakterielle Sepsis	0 (0,0)	1 (1,6)
Clostridium difficile-induzierte Kolitis	0 (0,0)	1 (1,6)
Untersuchungen	0 (0,0)	2 (3,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0,0)	1 (1,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	1 (1,6)
^a Kodierung gemäß MedDRA Version 16.1 ^b Patienten mit mehreren Ereignissen in einer Kategorie werden in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren Kategorien werden in jeder Kategorie einmal gezählt. Abkürzungen: MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class		

Die Abbruchgründe auf SOC- und PT-Ebene aus der Studie SUSTAIN sind in Tabelle 4-51 aufgelistet. Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurden insgesamt nur bei 5 Patienten beobachtet (bei 2 Patienten im Crizanlizumab-Arm und 3 Patienten im Placebo-Arm). Alle beobachteten Ereignisse waren dabei Einzelfälle und traten lediglich bei einem Patienten auf (41).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden außerdem post hoc eine Reihe von AESIs basierend auf dem Wirkmechanismus von Crizanlizumab ausgewählt (35). Wie die Ergebnisse dieser Analysen in Tabelle 4-52 zeigen, war auch hier die Häufigkeit der beobachteten Ereignisse zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar (91, 96). Lediglich infusionsbedingte Reaktionen waren mit 34,8% vs. 21,0% unter Crizanlizumab etwas häufiger als unter Placebo, ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie SUSTAIN – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Sicherheitspopulation)

Verträglichkeit AESI ^a	Patienten mit Ereignis ^b , n (%)		Crizanlizumab vs. Placebo			
	Crizanlizumab ^c N = 66	Placebo N = 62	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^d
Infektionen	35 (53,0)	33 (53,2)	1,00 [0,72; 1,38]	0,99 [0,50; 1,99]	0,00 [-0,17; 0,17]	0,979
Infusionsbedingte Reaktionen	23 (34,8)	13 (21,0)	1,66 [0,93; 2,98]	2,02 [0,91; 4,46]	0,14 [-0,01; 0,29]	0,084
Schwere infusionsbedingte Reaktionen	2 (3,0)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	0,03 [-0,01; 0,07]	0,168
Wirkung auf Blutgerinnung – Blutung ^e	11 (16,7)	8 (12,9)	1,29 [0,56; 3,00]	1,35 [0,50; 3,62]	0,04 [-0,09; 0,16]	0,557

^a basierend auf einzelnen SOC's bzw. PT-übergreifenden Auswertungen mit Kodierung gemäß MedDRA Version 21.1

^b Patienten mit mehreren Ereignissen in einer Kategorie wurden in dieser Kategorie nur einmal gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehreren Kategorien wurden in jeder Kategorie einmal gezählt.

^c Ergebnisse für den Crizanlizumab-(5 mg/kg)-Studienarm

^d Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach der Zahl der vaso-okklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

^e einschließlich veränderter Gerinnungsparameter

Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; ARR, absolute Risikoreduktion; HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b., nicht berechenbar; OR, Odds Ratio; PT, Preferred Term; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class

Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Nutzenbewertung

Weder auf Ebene der SOC und PT noch bezüglich der post hoc ausgewählten AESIs zeigten sich somit relevante Unterschiede zwischen Crizanlizumab und Placebo. Lediglich für eine einzelne Systemorganklasse („Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Crizanlizumab beobachtet, die Ereignisse waren jedoch weder schwer noch schwerwiegend und der Effekt zudem nur geringfügig. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (86) wurden aufgrund der spezifischen Datenlage deshalb keine spezifischen unerwünschten Ereignisse auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Gruppen für die Ableitung des Zusatznutzens ausgewählt (vgl. Abschnitt 4.4.2.5.1).

Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigt die Analyse unerwünschter Ereignisse aus der SUSTAIN-Studie, dass Crizanlizumab durch ein ausgesprochen gutes Verträglichkeitsprofil charakterisiert ist. Obwohl der Vergleich in der Studie gegenüber der Behandlung mit Placebo erfolgte, unter der keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu erwarten sind, war unter Crizanlizumab kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse zu verzeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Crizanlizumab und Placebo zeigten sich für keine der Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOCs und PTs bzw. AESIs wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Crizanlizumab gegenüber Placebo.

4.4.2.6.4 Subgruppenanalysen

Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, wurden die für den primären Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ a priori geplante Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen dargestellt: Einsatz einer begleitenden Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC)-Therapie (ja vs. nein), Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) sowie Genotyp der Sichelzellerkrankheit (HbSS vs. andere) (Tabelle 4-53). Auf die ebenfalls im Protokoll präspezifizierte Darstellung einzelner SOCs und PTs in verschiedenen Subgruppen wird dagegen verzichtet, da auch auf Ebene der Gesamtpopulation keine SOCs und PTs für die Bewertung herangezogen werden (vgl. hierzu Abschnitt 4.4.2.6.3) (41, 42).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ aus der Studie SUSTAIN (ITT-Population)

Subgruppenanalysen für „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ Merkmal Subgruppe	IA-Test p-Wert ^a	Crizanlizumab (5 mg/kg)		Placebo		Crizanlizumab vs. Placebo Hodges-Lehmann-Schätzer für den Median [95%-KI] ^{b, c} p-Wert ^d
		N	Median / Mittelwert ± SD Hodges-Lehmann- Schätzer für den Median ^b	N	Median / Mittelwert ± SD Hodges-Lehmann- Schätzer für den Median ^b	
Begleitende HU/HC-Therapie	0,411					
ja		42	2,43 / 3,56 ± 4,828 2,55	40	3,58 / 4,58 ± 4,228 4,00	-1,01 [-2,44; 0,00] 0,084
nein		25	1,00 / 1,75 ± 2,545 1,47	25	2,00 / 4,20 ± 5,821 2,51	-1,02 [-2,00; 0,00] 0,046
Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr	0,788					
2-4		42	1,14 / 2,28 ± 2,991 1,98	41	2,00 / 2,86 ± 3,094 2,12	-0,05 [-1,56; 0,01] 0,279
5-10		25	1,97 / 3,89 ± 5,608 2,51	24	5,32 / 7,12 ± 6,097 6,08	-2,74 [-5,00; -0,83] 0,005
Genotyp der Sichelzellerkrankheit	0,757					
HbSS		47	1,97 / 2,91 ± 4,127 2,01	47	3,01 / 4,77 ± 5,298 3,73	-1,01 [-2,18; 0,00] 0,060
andere		20	0,99 / 2,82 ± 4,464 1,99	18	2,00 / 3,55 ± 3,444 2,99	-1,01 [-2,01; 0,00] 0,223

^a p-Wert basierend auf einer Erweiterung des Negativ-Binomial-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable.

^b Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.

^c Median der Differenzen

^d Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

Abkürzungen: HbS, Hämoglobin S (Sichelzellerkrankheit); HU/HC, Hydroxyurea/Hydroxycarbamid; IA-Test, Interaktionstest; KI, Konfidenzintervall; SD, Standardabweichung

Wie die Ergebnisse der in Tabelle 4-53 dargestellten Subgruppenanalysen zeigen, war der Vorteil der Crizanlizumab-Therapie gegenüber der Placebo-Kontrolle über alle vorab definierten Subgruppen hinweg konsistent (41). Dies galt sowohl unabhängig vom Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie als auch unabhängig von der Zahl der Schmerzkrisen im vorherigen Jahr. Auch der Genotyp der Erkrankung hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Crizanlizumab-Therapie. Gegenüber Placebo konnte in den verschiedenen Subgruppen jeweils eine klinisch relevante Reduktion der medianen jährlichen Rate der Schmerzkrisen um 32,1% bis 63,0% erreicht werden (32). Dementsprechend ließen sich auch aus den Ergebnissen der durchgeführten Interaktionstests keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem jeweiligen Subgruppenmerkmal ableiten (Tabelle 4-53) (91).

4.4.2.6.5 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Bewertung beruht auf der randomisierten Placebo-kontrollierten Studie SUSTAIN, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab in zwei Dosierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung untersucht wurden. Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf der primären Wirksamkeitsanalyse nach einer 52-wöchigen Behandlungsphase. Für den Vergleich zwischen Crizanlizumab in der zulassungskonformen Dosierung von 5 mg/kg und Placebo lassen sich die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten wie folgt zusammenfassen:

Morbidität

Schmerzkrisen-assoziierte Endpunkte

Die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie belegen eine statistisch signifikante Verringerung der **jährlichen Rate vasookklusiver Schmerzkrisen** unter der Therapie mit Crizanlizumab (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: -1,01 [-2,00; 0,00]; $p = 0,010$). Die Studie erreichte damit ihren primären Wirksamkeitsendpunkt. Die mediane jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen konnte von 2,98 im Placebo-Arm auf 1,63 im Crizanlizumab-Arm gesenkt werden, was einer klinisch relevanten Reduktion um 45,3% entspricht. Zugleich war der Anteil der Patienten ohne vasookklusive Schmerzkrisen, die die Studie beendet hatten, in der Crizanlizumab-Gruppe nahezu dreimal so hoch wie in der Placebo-Gruppe (22,4% vs. 7,7%; RR: 2,90 [1,13; 7,46]; $p = 0,018$). Die Robustheit der Ergebnisse wird dabei durch eine Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt, bei denen unter anderem verschiedene Methoden zur Imputation fehlender Werte eingesetzt wurden. Der Nutzen von Crizanlizumab zeigte sich außerdem in allen vorab definierten Subgruppen, unabhängig vom Einsatz einer begleitenden Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC)-Therapie, der Zahl vasookklusiver Schmerzkrisen im vorherigen Jahr oder dem Genotyp der Erkrankung.

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen, der **Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise**, bestätigen die klare Überlegenheit der Crizanlizumab-Therapie. Sowohl die erste als auch die zweite vasookklusive Schmerzkrise trat unter Crizanlizumab statistisch signifikant später ein als unter Placebo (HR: 0,50 [0,33; 0,74]; $p = 0,001$ bzw. HR: 0,53 [0,33; 0,87]; $p = 0,022$). Die mediane Zeit bis zur ersten Schmerzkrise konnte unter Crizanlizumab dabei auf das nahezu Dreifache (4,1 Monate vs. 1,4 Monate), die mediane Zeit bis zur zweiten Krise auf das mehr als Doppelte (10,3 Monate vs. 5,1 Monate) verlängert werden.

Nahezu alle Krisenereignisse waren dabei mit so starken Schmerzen verbunden, dass die Behandlung mit Opioiden notwendig war. Eine stationäre Behandlung im Krankenhaus bzw. eine Vorstellung in der Notaufnahme erfolgte in 78,1% der Fälle. Bei der Mehrzahl der Ereignisse handelte es sich um „unkomplizierte“ Schmerzkrise, in 8,3% der Fälle kam es zum Übergang in eine potenziell lebensbedrohliche Folgekomplikation („komplizierte“ Schmerzkrise; gemäß Protokoll definiert als akutes Thoraxsyndrom, Leber- bzw. Milzsequestration oder Priapismus). Demgemäß war auch die **jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrise** unter Crizanlizumab statistisch signifikant geringer als unter Placebo (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: -1,00 [-1,98; 0,00]; $p = 0,015$), wobei im Median eine Reduktion um 62,9% – von 2,91 im Placebo-Arm auf 1,08 im Crizanlizumab-Arm – erreicht werden konnte. Für die **jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome** zeigte sich, wie aufgrund der geringen Ereigniszahlen zu erwarten, kein statistisch signifikanter Unterschied (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [0,00; 0,00]; $p = 0,780$).

Jährliche Rate der Krankenhaustage

Schmerzkrise stellen die häufigste Ursache für einen Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit Sichelzellerkrankung dar (3). Tatsächlich konnte die mediane jährliche Rate der Krankenhaustage unter Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo um 41,8% gesenkt werden (4,00 vs. 6,87 Tage), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [-4,36; 0,00]; $p = 0,450$). Bei der post hoc ausgewerteten jährlichen Rate der Krankenhaustage aufgrund einer vasookklusiven Schmerzkrise zeigte sich ebenfalls ein numerischer Vorteil von Crizanlizumab mit einer Reduktion der medianen jährlichen Rate um 60,0% (2,01 vs. 5,03 Tage; Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [-3,00; 0,00]; $p = 0,716$).

Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate

Für den explorativen Endpunkt „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: 0,00 [0,00; 0,00]; $p = 0,477$). Allerdings war auch hier die Ereignisrate mit im Median 0,00 transfundierten Einheiten in beiden Armen nur gering.

Schmerz (BPI-LF)

Die patientenberichtete Erhebung von Schmerz erfolgte mit Hilfe des BPI-LF, wobei die beiden Indizes „Schmerzintensität“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ sowie das Item „stärkster Schmerz“ betrachtet wurden. Bei Auswertung der Mittelwertdifferenzen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Crizanlizumab und Placebo. Zu beachten ist jedoch, dass die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen nur zu einigen wenigen festgelegten Zeitpunkten erfolgte, die nur bei 6,7% der Erhebungen mit dem Auftreten einer vasookklusiven Schmerzkrisis zusammenfielen. Zudem war der Anteil der Patienten, die begleitend Analgetika (insbesondere Opioide) einnahmen, in beiden Armen hoch, was die Interpretierbarkeit der Ergebnisse ebenfalls einschränkt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des SF-36v2. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich für keinen der betrachteten Summen- und Einzelscores. Auch hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Erhebung lediglich zu einigen wenigen Zeitpunkten erfolgte, die nur selten mit dem Auftreten einer Schmerzkrisis zusammenfielen. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Fragebogen um ein generisches Messinstrument, das nicht speziell auf die Abbildung spezifischer Probleme der Sichelzellerkrankung ausgerichtet ist und krankheitsspezifische Effekte somit möglicherweise nicht oder nicht mit ausreichender Sensitivität erfasst.

Verträglichkeit

Die Analyse unerwünschter Ereignisse aus der SUSTAIN-Studie belegt, dass Crizanlizumab durch ein ausgesprochen gutes Verträglichkeitsprofil charakterisiert ist. Obwohl der Vergleich in der Studie gegenüber Placebo erfolgte, war unter Crizanlizumab kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse zu verzeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Crizanlizumab und Placebo zeigten sich für keine der Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOCs und PTs bzw. AESIs wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Insgesamt ergeben sich aus den vorgelegten Ergebnissen somit keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Crizanlizumab gegenüber Placebo.

Zusammenfassung

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

4.4.2.6.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Schmerzkrisen stellen die mit Abstand häufigste Komplikation der Sichelzellerkrankung dar und dominieren in allen Altersklassen das klinische Bild (3, 4, 97). Vor der Einführung von Crizanlizumab war Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) das einzige Medikament mit einer arzneimittelrechtlichen Zulassung zur Prävention schmerzhafter vasookklusiver Krisen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung. Allerdings ist die HU/HC-Therapie 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, 16). Trotz der Behandlung mit HU/HC treten außerdem bei vielen Patienten noch immer Schmerzkrisen auf (18). Zur rein symptomatischen Therapie können zwar Analgetika (insbesondere Opioide) eingesetzt werden, diese können jedoch weder den Verlauf einer Krise beeinflussen noch das Auftreten möglicher Folgekomplikationen sowie chronischer Organ- und Gewebeschäden verhindern (98). Im Gegenteil, es wird angenommen, dass Opioide über eine ungünstige Veränderung der Erythrozytenmembran sowie verschiedene proinflammatorische Mechanismen krankheitsbedingte Probleme möglicherweise sogar weiter 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 (98-104). Mit der Zulassung von Crizanlizumab steht den betroffenen Patienten nun 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der Studie SUSTAIN, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Aufgrund des insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzials weist die Studie eine hohe Ergebnissicherheit auf. Alle dargestellten Endpunkte sind zudem in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant und die Erfassung der jeweiligen Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren, weshalb auch auf Endpunktebene von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen ist. Weitere endpunktspezifische Verzerrungsaspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen lediglich für patientenberichtete Zielgrößen (BPI-LF, SF-36v2) vor, bei denen aufgrund fehlender Werte und/oder im Studienerlauf sinkender Rücklaufquoten ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden kann. Für alle anderen untersuchten Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen und die Bewertung des Zusatznutzens

somit mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da die Mehrzahl der Patienten in den USA behandelt wurden, einem Land, dessen medizinische Versorgungsstandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind, und der hohe Anteil an Schwarzen in der Studie auch das in Deutschland am häufigsten betroffene Bevölkerungskollektiv (5) reflektiert.

Auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizanlizumab gegenüber Placebo im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität²⁶, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie einzustufen (Tabelle 4-54):

Morbidität

Die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie belegen für Patienten mit Sichelzellerkrankung unter der Therapie mit Crizanlizumab eine klare **Reduktion vasookklusiver Schmerzkrisen mit der Notwendigkeit zur Behandlung in einer medizinischen Einrichtung**. So konnte die mediane jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen unter Crizanlizumab statistisch signifikant um 45,3% – von 2,98 im Placebo-Arm auf 1,63 im Crizanlizumab-Arm – reduziert werden (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: -1,01 [-2,00; 0,00]; $p = 0,010$). Zugleich war der Anteil der Patienten ohne vasookklusive Schmerzkrisen im Crizanlizumab-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm (22,4% vs. 7,7%; RR: 2,90 [1,13; 7,46]; $p = 0,018$) und auch die mediane Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Schmerzkrise konnte unter Crizanlizumab statistisch signifikant von 1,4 auf 4,1 Monate bzw. von 5,1 auf 10,3 Monate verlängert werden (HR: 0,50 [0,33; 0,74]; $p = 0,001$ bzw. HR: 0,53 [0,33; 0,87]; $p = 0,022$). Für die jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen, im Rahmen derer lediglich Schmerzkrisen ohne (potenziell lebensbedrohliche) Akutkomplikation berücksichtigt wurden, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizanlizumab (Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen: -1,00 [-1,98; 0,00]; $p = 0,015$).

Unter der Therapie mit Crizanlizumab wird somit das primäre Ziel eines langfristig ausgelegten Therapiekonzepts, die Reduktion bzw. Verhinderung vasookklusiver Schmerzkrisen (8, 15), erreicht. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere einer „Abschwächung schwerwiegender Symptome“ der Erkrankung. Vasookklusive Schmerzkrisen sind eine

²⁶ Daten zur Mortalität wurden in der SUSTAIN-Studie nicht gesondert erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse dokumentiert (siehe Tabelle 4-54). Insgesamt verstarben jeweils 2 Patienten im Crizanlizumab-(5,0 mg/kg)- bzw. Placebo-Arm (3,0% vs. 3,2%) sowie ein Patient im Crizanlizumab-(2,5 mg/kg)-Arm (1,6%). Nach Einschätzung der Prüfarzte stand keiner der Todesfälle im Zusammenhang mit der Prüfmedikation.

zentrale Ursache für die mit der Sichelzellkrankheit assoziierte Morbidität und Mortalität (3, 11, 12, 49) und stellen für die Patienten eine hohe Krankheitslast dar. Für die Einstufung als schwerwiegendes Krankheitssymptom sind bereits alleine die mit einer vasookklusiven Krise einhergehenden erheblichen Schmerzen ausschlaggebend, die in der Regel über mehrere Tage andauern und häufig eine Behandlung mit Opioiden in der Notaufnahme oder im Krankenhaus erforderlich machen (12, 49, 105). Dazu kommt die mit jeder Schmerzkrisen verbundene Organ- und Gewebeschädigung, die zu ernsthaften Folgekomplikationen bis hin zum Multiorganversagen führen kann und letztendlich in der mit der Erkrankung assoziierten deutlich reduzierten Lebenserwartung resultiert (7, 12, 14, 19, 25, 26, 50, 51, 54).

Hohe Intensität des Krisenschmerzes

Neben akutem Thoraxsyndrom, Leber- bzw. Milzsequestration und Priapismus, die akute Notfallkomplikationen darstellen und alleine deshalb als schwerwiegende Ereignisse einzustufen sind, wurden in der SUSTAIN-Studie gemäß Definition im Studienprotokoll ausschließlich Schmerzkrisen erfasst, die mit so starken Schmerzen verbunden waren, dass das Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung notwendig war (41, 42). Dabei wurde die Mehrzahl (78,1%) der für den primären Endpunkt berücksichtigten Krisenereignisse in der Notaufnahme oder nach stationärer Aufnahme im Krankenhaus behandelt (91).

Viele Patienten mit Sichelzellkrankheit leiden regelmäßig unter mehr oder weniger heftigen Schmerzen und behandeln diese auch zu Hause mit teilweise starken Schmerzmitteln (97, 106, 107). Wenn ein Patient aufgrund einer akuten Schmerzkrisen einen Arzt aufsucht oder im Krankenhaus bzw. in der Notaufnahme vorstellig wird, spricht dies deshalb per se bereits für das Vorliegen sehr starker Schmerzen, die nicht mehr ohne Weiteres kontrolliert werden können. Tatsächlich belegen verschiedene Untersuchungen, dass vasookklusive Schmerzkrisen – insbesondere bei Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung – mit erheblichen Schmerzen verbunden sind. So werden bei Patienten mit Sichelzellkrankheit, die aufgrund einer Schmerzkrisen eine medizinische Einrichtung aufsuchen, bei Verwendung einer NRS (numerical rating scale) oder VAS (visual analogue scale) mit Werten zwischen 0 („kein Schmerz“) und 10 („schlimmster vorstellbarer Schmerz“) regelhaft durchschnittliche Scores von 8 und mehr erreicht: In zwei Studien an 155 bzw. 92 Patienten mit Sichelzellkrankheit, die aufgrund einer vasookklusiven Krise in verschiedenen Einrichtungen in der Notaufnahme vorstellig wurden, lag die mittlere Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Aufnahme zwischen 8,41 und 9,17 (108, 109). Auch in einer Studie von Ballas und Lusardi an 136 Patienten, für die insgesamt 1.540 Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Schmerzkrisen mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 7,6 Tagen untersucht wurden, betrug die mittlere Schmerzintensität bei Einlieferung 8,7. Trotz parenteraler Behandlung mit Opioiden sank der mittlere Score während mehrerer Tage nicht unter einen Wert von 7,0 (49). In einer Untersuchung an

23 Patienten lag die mittlere Schmerzintensität bei insgesamt 60 stationär im Krankenhaus behandelten Schmerzkrisen zum Zeitpunkt der Aufnahme im Mittel ebenfalls bei 9,5, wobei in allen Fällen ein Score von > 8 erreicht wurde (110). Eine ähnlich hohe Schmerzintensität wurde bei Studien an Kindern und Jugendlichen dokumentiert, die aufgrund einer Schmerzkrise im Krankenhaus oder in der Notaufnahme behandelt wurden (111, 112). Selbst wenn nicht ausschließlich in Notaufnahme oder Krankenhaus behandelte Schmerzkrisen betrachtet werden, ist die Schmerzintensität der Krisenereignisse hoch: Bei Patienten, die bei einem ambulanten Besuch in einem spezialisierten Sichelzellzentrum versorgt wurden, lag der mittlere Score bei Vorliegen einer Schmerzkrise bei 7,38 (113) und auch in drei retrospektiven Analysen, im Rahmen derer die Schmerzintensität im Verlauf von zu Hause oder im Krankenhaus behandelten Krisen abgefragt wurde, wurden mittlere Werte zwischen 7,1 und 8,4 dokumentiert (27, 114, 115). Zusammenfassend sind in einer medizinischen Einrichtung behandelte Schmerzkrisen somit im Allgemeinen mit einer Schmerzintensität assoziiert, die als schwer zu bewerten ist (116-120) und somit die Einstufung als schwerwiegendes Krankheitssymptom rechtfertigt.

Bei Schmerzkrisen, die in einer medizinischen Einrichtung behandelt werden, ist zudem in der Regel der Einsatz von Opioid-Analgetika notwendig (11, 108, 111, 121-124). Die Einleitung einer Opiattherapie haben IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungen als Operationalisierung für das Auftreten schwerer Schmerzen herangezogen und eine verlängerte Zeit bis zur Opiattherapie als Verzögerung des Auftretens eines schwerwiegenden Krankheitssymptoms bewertet (125-128). Tatsächlich wurden in der SUSTAIN-Studie bei nahezu allen für den primären Endpunkt erfassten Krisenereignissen Opioide eingesetzt (91), was somit ebenfalls die Einstufung der erfassten Schmerzkrisen als schwerwiegendes Krankheitssymptom stützt.

Vasookklusiv bedingte Folgekomplikationen

Auslöser einer vasookklusiven Schmerzkrise sind Gefäßverschlüsse und die dadurch bewirkte Nekrose und Entzündung der minderdurchbluteten Gewebe (3). Als Folge hiervon kann es zu teilweise lebensbedrohlichen Akutkomplikationen kommen, so dass jede Schmerzkrise potenziell tödlich verlaufen kann (12, 19, 54). Bei wiederholtem Auftreten führen vasookklusive Krisen zur zunehmenden Schädigung aller Organe einschließlich Nieren, Lunge, Herz-Kreislaufsystem, Knochen und Gehirn (2, 8, 14, 129), so dass letztendlich fast alle Patienten schwere chronische Organinsuffizienzen entwickeln (130). Aufgrund der kontinuierlichen Gewebeschädigung und dadurch ausgelösten Entzündungsreaktionen kommt es bei vielen Patienten außerdem zur Entstehung chronischer Schmerzen, die eine regelmäßige Analgesie häufig auch mit starken Schmerzmitteln erfordern (11, 98, 106).

Folglich ist jede vasookklusive Krise – unabhängig vom Schweregrad der damit assoziierten Schmerzen – für den Patienten mit potenziell gravierenden Folgeschäden und -erkrankungen

sowie dem Risiko ernsthafter Akutkomplikationen verbunden. Auch aufgrund dessen sind vasookklusive Schmerzkrisen als schwerwiegendes Krankheitssymptom zu werten. Darüber hinaus wurden in der SUSTAIN-Studie auch akutes Thoraxsyndrom, Leber- bzw. Milz-sequestration und Priapismus als vasookklusive Schmerzkrisen gewertet, weshalb ein Teil der erfassten Krisenereignisse bereits per se Notfallkomplikationen sind.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass vasookklusive Schmerzkrisen schwerwiegende, teilweise lebensbedrohliche Komplikationen der Sichelzellerkrankung darstellen, die mit stärksten Schmerzen verbunden sind und häufig eine sofortige Vorstellung in der Notaufnahme oder eine stationäre Aufnahme im Krankenhaus erfordern. Aufgrund der mit jeder Vasookklusion verbundenen Gewebeschädigung sind rezidivierende Schmerzkrisen außerdem mit dem Risiko einer irreversiblen Schädigung aller lebenswichtigen Organfunktionen verbunden, die die Lebenserwartung der Patienten mindern und ihre Lebensqualität erheblich einschränken (13). Durch die statistisch signifikante Reduktion vasookklusiver Schmerzkrisen kommt es unter der Therapie mit Crizanlizumab somit zu einer **Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung**. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ist deshalb in der Kategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Crizanlizumab gegenüber Placebo abzuleiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe des SF-36v2 ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch wenn der Zusatznutzen von Crizanlizumab in der Kategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ deshalb als **nicht belegt** einzustufen ist, muss berücksichtigt werden, dass der Fragebogen lediglich zu einigen wenigen festgelegten Zeitpunkten ausgefüllt wurde, die nur bei 6,7% der Erhebungen mit dem Auftreten einer vasookklusiven Schmerzkrise zusammenfielen (91). Darüber hinaus handelt es sich bei dem Fragebogen um ein generisches Messinstrument, das krankheitsspezifische Effekte somit möglicherweise nicht oder nicht mit ausreichender Sensitivität erfasst.

Tatsächlich zeigen verschiedene Studien, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellerkrankung während einer Schmerzkrise deutlich reduziert ist und eine höhere Krisenhäufigkeit mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert ist (25, 51, 124, 131-137). Aufgrund der durch Crizanlizumab bewirkten Verminderung der Krisenhäufigkeit sowie der sehr guten Verträglichkeit des Medikaments, die keine Einschränkung der Lebensqualität durch Nebenwirkungen erwarten lässt, ist somit auch von einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie auszugehen. Bestätigt werden soll dies in der derzeit laufenden Phase-III-Studie STAND, in der die Wirksamkeit von Crizanlizumab gegenüber Placebo bei Patienten mit Sichelzellerkrankung untersucht wird (39, 40). Patienten-

berichtete Zielgrößen werden in der Studie über die beiden krankheitsspezifischen Instrumente ASCQ-Me SF (Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement System Short Forms) und SCPD-S (Sickle Cell Pain Diary Self Report) erfasst. Die Erhebung erfolgt dabei täglich mit einer Recall-Zeit von 24 Stunden (ASCQ-Me SF) bzw. wöchentlich mit einer Recall-Zeit von 7 Tagen (SCPD-S), so dass eine regelmäßige Erfassung auch während des Auftretens von Schmerzkrisen gewährleistet ist.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der SUSTAIN-Studie belegen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens nicht durch ein ungünstiges Sicherheitsprofil von Crizanlizumab eingeschränkt. Im Gegenteil, die Sicherheitsanalyse der Studie zeigt, dass sich Crizanlizumab durch eine ausgesprochen gute Verträglichkeit auszeichnet. So wurde unter der Therapie mit Crizanlizumab kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich für keine der Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOCs und PTs bzw. AESIs wurden keine relevanten Unterschiede beobachtet. Dies ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da der Vergleich in der SUSTAIN-Studie gegenüber Placebo erfolgte und somit im Vergleichsarm keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu erwarten sind. Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit **keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Crizanlizumab.**

Fazit

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

Tabelle 4-54: Ausmaß des Zusatznutzens: Crizanlizumab vs. Placebo

Endpunktkategorie ^a Endpunkt	Crizanlizumab vs. Placebo Jährliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung gegen Studienbeginn Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrise Anteil der Patienten ohne vasookklusive Schmerzkrise ^d	Median: 1,63 vs. 2,98 Median der Differenzen ^c : -1,01 [-2,00; 0,00] p = 0,010 22,4% vs. 7,7% RR: 2,90 [1,13; 7,46] p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur ersten vasookklusiven Schmerzkrise	Median: 4,07 vs. 1,38 Monate HR: 0,50 [0,33; 0,74] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise	Median: 10,32 vs. 5,09 Monate HR: 0,53 [0,33; 0,87] p = 0,022 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrise	Median: 1,08 vs. 2,91 Median der Differenzen ^c : -1,00 [-1,98; 0,00] p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome	Median: 0,00 vs. 0,00 Median der Differenzen ^c : 0,00 [0,00; 0,00] p = 0,780	Zusatznutzen nicht belegt
Jährliche Rate der Krankenhaustage	Median: 4,00 vs. 6,87 Median der Differenzen ^c : 0,00 [-4,36; 0,00] p = 0,450	Zusatznutzen nicht belegt
Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate	Median: 0,00 vs. 0,00 Median der Differenzen ^c : 0,00 [0,00; 0,00] p = 0,477	Zusatznutzen nicht belegt

Endpunktkategorie^a Endpunkt	Crizanlizumab vs. Placebo Jährliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung gegen Studienbeginn Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerz (BPI-LF)^c		
Schmerzintensität	MW ^f : -0,634 vs. -0,310 LSMD: -0,217 [-1,117; 0,682] p = 0,632	Zusatznutzen nicht belegt
Stärkster Schmerz	MW ^f : -1,000 vs. -0,773 LSMD: -0,170 [-1,512; 1,172] p = 1,000	Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz	MW ^f : -1,014 vs. -0,819 LSMD: 0,134 [-1,154; 1,422] p = 0,837	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)^g		
Körperlicher Summenscore (PCS)	MW ^f : 2,688 vs. 0,327 LSMD: 1,601 [-1,762; 4,965] p = 0,348	Zusatznutzen nicht belegt
Psychischer Summenscore (MCS)	MW ^f : -0,847 vs. 1,441 LSMD: -0,451 [-5,281; 4,378] p = 0,854	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Schwere UEs^h	18,2% vs. 19,4% RR: 0,94 [0,46; 1,93] p = 0,858	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
SUEs	25,8% vs. 27,4% RR: 0,94 [0,53; 1,67] p = 0,820	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UEs	3,0% vs. 4,8% RR: 0,63 [0,11; 3,62] p = 0,595	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
UEs, die zum Tod führten	3,0% ⁱ vs. 3,2% RR: 0,94 [0,14; 6,47] p = 0,937	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
^a Daten zur Mortalität wurden in der Studie nicht gesondert erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse dokumentiert und dementsprechend in der Kategorie „Verträglichkeit“ dargestellt (UEs, die zum Tod führten). ^b Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen ^c Hodges-Lehmann-Schätzer für Median der Differenzen		

Endpunktkategorie ^a Endpunkt	Crizanlizumab vs. Placebo Jährliche Rate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. Änderung gegen Studienbeginn Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>^d Patienten, die die Studie beendet haben und deren jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen gleich 0 war.</p> <p>^e Höhere Werte stehen für stärkere Schmerzen bzw. eine stärkere Beeinträchtigung (auf einer Skala von 0 bis 10). Eine negative Mittelwertdifferenz (LSMD) zeigt einen Vorteil für Crizanlizumab an.</p> <p>^f Mittlere Änderung nach 52 Wochen gegenüber Studienbeginn</p> <p>^g Höhere Werte stehen für ein besseres Befinden der Patienten (auf einer Skala von 0 bis 100). Eine positive Mittelwertdifferenz (LSMD) zeigt einen Vorteil für Crizanlizumab an.</p> <p>^h Bewertung des Schweregrads nach der folgenden Einstufung: leicht: keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; moderat: Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; schwer: Verhinderung von Alltagsaktivitäten.</p> <p>ⁱ Keiner der beobachteten Todesfälle stand nach Einschätzung der Prüfer im Zusammenhang mit der Prüfmedikation.</p> <p>Abkürzungen: BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LSMD, Least-Squares-Mittelwertdifferenz; MCS, Mental Component Summary; MW, Mittelwert; PCS, Physical Component Summary; RR, Risk Ratio; SF-36v2; Short Form-36 – Version 2 Health Summary; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>		

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit und wiederkehrenden vasookklusiven Krisen	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁷, Molenberghs 2010²⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

²⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

³⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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).
6. Steinberg MH. Sick cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *ScientificWorldJournal*. 2008;8:1295-324.
7. Huss-Mischler K. Sichelzellerkrankung. *Der informierte @rzt*. 2018;8(9):19-21.
8. 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.
9. Kanter J. Crizanlizumab Anti-P-selectin monoclonal antibody Prevention of sickle-cell-related pain crises. *Drugs of the Future*. 2018;43(7):489-99.
10. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(31-32):532-40.
11. 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.
12. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sick cell pain: a critical reappraisal. *Blood*. 2012;120(18):3647-56.

13. Dickerhoff R, von Rucker A, Maschmeyer G, Heimpel H. [Problems of adult sickle cell patients in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134(22):1179-84.
14. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561-73.
15. DGHO Onkopedia Leitlinien. Sichelzellkrankheiten. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/sichelzellkrankheiten/version-18092020T112243/@@guideline/html/index.html>. Stand: Juni 2010.
16. Addmedica. Fachinformation Siklos 100 mg/1000 mg Filmtabletten. Stand: August 2020.
17. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Litalir. Stand: Oktober 2018.
18. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD002202.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nouraie 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Adakveo. Stand: Oktober 2020.
33. 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.
34. 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_An2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf. 2020 Feb 20.
35. 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.
36. Novartis Pharma GmbH. CSEG101A2202: A Phase 2, multicenter, open-label study to assess PK/PD of SEG101 (crizanlizumab), with or without hydroxyurea/hydroxycarbamide, in sickle cell patients with vaso-occlusive crisis. Clinical Study Report for Interim Analysis. 2019 Feb 25.
37. Selexys Pharmaceuticals Corporation. SelG1-00003: Placebo-controlled, double-blind, first-in-human, ascending single dose and multiple dose study of intravenous-administered SelG1 in healthy subjects. Clinical study report. 2012 May 16.
38. Novartis Pharma GmbH. CSEG101A2102: A Phase I single dose, randomized, open-label, parallel group, single-center trial to assess the comparability of crizanlizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics administered as SEG101 in comparison to SelG1 in healthy subjects. Clinical study report. 2018 Jun 28.

39. Novartis Pharma GmbH. CSEG101A2301: A phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind Study to Assess Efficacy and Safety of Two Doses of Crizanlizumab versus placebo, with or without Hydroxyurea/Hydroxycarbamide Therapy, in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients with Vaso-Occlusive Crises (STAND). Clinical Trial Protocol, Amended Protocol, Version 03. 2020 Jul 28.
40. ClinicalTrials.gov - NCT03814746. Study of Two Doses of Crizanlizumab Versus Placebo in Adolescent and Adult Sickle Cell Disease Patients (STAND). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814746>. Zugriff am 06.08.2020.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Novartis Pharma GmbH. Responses to D120 List of Questions Clinical Efficacy - Adakveo (Crizanlizumab), EMEA/H/C/004874. 2020 Feb 11.
46. Thein MS, Thein SL. World Sickle Cell Day 2016 : A time for appraisal. *Indian J Med Res*. 2016;143(6):678-81.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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%2020020816_0.pdf. 2014 Sep.

51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1482-6.
55. Norris WE. Acute hepatic sequestration in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(9):1235-9.
56. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(6):483-9; quiz e70.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Decitabin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. 2013 Feb 1.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Brentuximab Vedotin. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf. 2018 Apr 16.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Letermovir. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2296/2018-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Letermovir-D-342.pdf. 2018 May 15.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Caplacizumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2654/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Caplacizumab_2018-D-387.pdf. 2019 Jan 2.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 379. Sacubitril/Valsartan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1313/Sacubitril-Valsartan_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2016 Mar 30.
62. Chou ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol*. 2012;159(4):394-404.
63. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:439-46.
64. Lee ES, Chu PC. Reverse sequestration in a case of sickle crisis. *Postgrad Med J*. 1996;72(850):487-8.
65. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17(2):197-210.
66. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994;23(2):129-38.
67. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory: User Guide. 2009. Verfügbar unter: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 726. Enzalutamid (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf. 2019 Feb 26.
69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 605. Abirateronacetat (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf. 2018 Mar 13.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 752. Ribociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2867/2019-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-430.pdf. 2019 Apr 11.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) . Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3784/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_BAnz.pdf. 2019 May 16.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat(neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf. 2018 Jun 7.

73. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
74. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-9.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Siltuximab. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-546/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. 2014 Sep 15.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 599. Guselkumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2212/2017-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab-D-330.pdf. 2018 Feb 27.
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 619. Ocrelizumab (multiple Sklerose) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2278/2018-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ocrelizumab-D-332.pdf. 2018 Apr 27.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 631. Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ixekizumab-D-343.pdf. 2018 May 30.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 521. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1847/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-279.pdf. 2017 Jun 29.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 559. Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (chronische Hepatitis C) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2044/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300.pdf. 2017 Nov 13.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Guselkumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf. 2018 May 17.
82. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ocrelizumab. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3434/2018-08-02_AM-RL-XII_Ocrelizumab_D-332_BAnz.pdf. 2018 Aug 2.

83. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf. 2018 Aug 16.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3056/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_BAnz.pdf. 2017 Sep 21.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3223/2018-02-15_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300_BAnz.pdf. 2018 Feb 15.
86. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 718. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2702/2018-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Abemaciclib-D-400.pdf. 2019 Jan 30.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3767/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_BAnz.pdf. 2019 May 2.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 660. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-355.pdf. 2018 Aug 29.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 576. Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2106/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-313.pdf. 2017 Dec 27.
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 664. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2448/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-367.pdf. 2018 Sep 13.

91. Novartis Pharma GmbH. 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. Zusatzanalysen. 2020.
92. Novartis Pharma GmbH. SEG101 (crizanlizumab). SCE Appendix 1 (Integrated Summary of Efficacy, data analyses). 2019.
93. Novartis Pharma GmbH. Responses to EMA D120 LoQ Appendix 1 - Adakveo (Crizanlizumab). 2020.
94. Novartis Pharma GmbH. CTD Clinical summary document - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease. 2019 Feb 8.
95. Novartis Pharma GmbH. Responses to EMA D180 LoQ Appendix 1 - Adakveo (Crizanlizumab). 2020.
96. Novartis Pharma GmbH. CTD Clinical summary document - 2.7.4 Summary of Clinical Safety in prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease. 2019 Apr 25.
97. 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.
98. 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.
99. Gupta M, Msambichaka L, Ballas SK, Gupta K. Morphine for the treatment of pain in sickle cell disease. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:540154.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. Tran H, Gupta M, Gupta K. Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. *Blood*. 2017;130(22):2377-85.

105. Zempsky WT. Evaluation and Treatment of Sickle Cell Pain in the Emergency Department: Paths to a Better Future. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2010;11(4):265-73.
106. Smith WR, Scherer M. Sickle-cell pain: advances in epidemiology and etiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:409-15.
107. 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.
108. Tanabe P, Artz N, Mark Courtney D, Martinovich Z, Weiss KB, Zvirbulis E, et al. Adult emergency department patients with sickle cell pain crisis: a learning collaborative model to improve analgesic management. *Acad Emerg Med.* 2010;17(4):399-407.
109. Doluee MT, Kakhki BR, Mir HH, Fateminayyeri M, Madanitorbati F, Hosseini S. Pain Relief in the Sickle-Cell Crisis: Intravenous Morphine Versus Ketorolac; A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2019;21(4):e83614.
110. Ballas SK, Delengowski A. Pain measurement in hospitalized adults with sickle cell painful episodes. *Ann Clin Lab Sci.* 1993;23(5):358-61.
111. Vijenthira A, Stinson J, Friedman J, Palozzi L, Taddio A, Scolnik D, et al. Benchmarking pain outcomes for children with sickle cell disease hospitalized in a tertiary referral pediatric hospital. *Pain Res Manag.* 2012;17(4):291-6.
112. Jacob E, Miaskowski C, Savedra M, Beyer JE, Treadwell M, Styles L. Changes in intensity, location, and quality of vaso-occlusive pain in children with sickle cell disease. *Pain.* 2003;102(1-2):187-93.
113. Lopez G, Liles DK, Knupp CL. Edmonton Symptom Assessment System for outpatient symptom monitoring of sickle cell disease. *South Med J.* 2014;107(12):768-72.
114. McCrae JD, Lumley MA. Health status in sickle cell disease: examining the roles of pain coping strategies, somatic awareness, and negative affectivity. *J Behav Med.* 1998;21(1):35-55.
115. Gil KM, Abrams MR, Phillips G, Keefe FJ. Sickle cell disease pain: relation of coping strategies to adjustment. *J Consult Clin Psychol.* 1989;57(6):725-31.
116. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain.* 1995;61(2):277-84.
117. AWMF Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. S3-Leitlinie. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-

0121_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf.
Stand: 08/2015.

118. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 651. Extrakt aus Cannabis sativa (Spastik aufgrund von multipler Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2404/2018-08-01_Nutzenbewertung%20IQWiG_Cannabis-D-358.pdf. 2018 Jul 26.
119. Li KK, Harris K, Hadi S, Chow E. What should be the optimal cut points for mild, moderate, and severe pain? J Palliat Med. 2007;10(6):1338-46.
120. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63 Suppl 11:S240-52.
121. Ballas SK, Bauserman RL, McCarthy WF, Castro OL, Smith WR, Waclawiw MA, et al. Hydroxyurea and acute painful crises in sickle cell anemia: effects on hospital length of stay and opioid utilization during hospitalization, outpatient acute care contacts, and at home. J Pain Symptom Manage. 2010;40(6):870-82.
122. Solomon LR. Pain management in adults with sickle cell disease in a medical center emergency department. J Natl Med Assoc. 2010;102(11):1025-32.
123. Carroll CP. Opioid treatment for acute and chronic pain in patients with sickle cell disease. Neurosci Lett. 2020;714:134534.
124. 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).
125. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 291. Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf. 2015 Mar 30.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf. 2015 Jun 18.
127. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 160. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-

- 06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2013 Apr 11.
128. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf. 2013 Jul 4.
129. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Sickle cell acute painful episode - Management of an acute painful sickle cell episode in hospital. NICE clinical guideline 143. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg143/evidence/full-guideline-pdf-186634333>. Issue date: June 2012.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

³¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SUSTAIN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab bei einer Applikation alle 4 Wochen über einen Zeitraum von 52 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Sichelzellkrankheit, die zwischen 2 und 10 Schmerzkrisen in den 12 Monaten vor Einschreibung in die Studie hatten, mit oder ohne gleichzeitige Behandlung mit Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC).</p> <p>Primäres Studienziel war der Nachweis eines Effekts von Crizanlizumab auf die jährlich Rate an erkrankungsbedingten vasookklusiven Schmerzkrisen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Crizanlizumab mit oder ohne gleichzeitige HU/HC-Therapie bei Patienten mit Sichelzellkrankheit und erkrankungsbedingten vasookklusiven Schmerzkrisen.</p> <p>Behandlungszuteilung</p> <p>Randomisierung der 198 Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf drei Studienarme, stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hochdosis-Interventionsgruppe (N = 67): Crizanlizumab (5,0 mg/kg) - Niedrigdosis-Interventionsgruppe (N = 66): Crizanlizumab (2,5 mg/kg) - Vergleichsgruppe (N = 65): Placebo <p>Zeitlicher Ablauf</p> <p><u>Screening</u> Tag -30 bis -1</p> <p><u>Behandlungsphase</u> Tag 1 bis Woche 52 Behandlung mit Crizanlizumab bzw. Placebo entsprechend der Randomisierung.</p> <p><u>Follow-up</u> Follow-up-Visite 6 Wochen nach Ende der Behandlungsphase (d.h. 58 Wochen nach Randomisierung).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es vier Amendments des Studienprotokolls. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen:</p> <p>Amendment 2 vom 7. April 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach Studienbeginn, aber vor Abschluss der Rekrutierungsphase; - Aufgrund einer Vorgabe der FDA (Food and Drug Administration), die Rekrutierung pädiatrischer Patienten bis zur Verfügbarkeit erster Sicherheitsdaten bei erwachsenen Patienten auszusetzen, wurde das Mindestalter für den Einschluss von Patienten in die Studie von 16 Jahren auf 18 Jahre geändert. - Verlängerung des Follow-ups von 4 Wochen auf 6 Wochen (d.h. Follow-up-Visite nicht nach 56 Wochen, sondern nach 58 Wochen). - Streichung von „Tod“ als eines der definierenden Ereignisse einer vasookklusiven Schmerzkrise. <p>Amendment 3 vom 26. September 2014</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach Studienbeginn, aber vor Abschluss der Rekrutierungsphase; - Nach Vorlage erster Sicherheitsdaten und der Erlaubnis der FDA, nun auch pädiatrische Patienten in die Studie einzuschließen, wurde das Mindestalter für den Einschluss von Patienten in die Studie wieder auf 16 Jahre herabgesetzt. <p>Amendment 4 vom 21. April 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach Abschluss der Rekrutierungsphase, aber vor Schluss der Datenbank für die Datenanalyse; - Ergänzung im statistischen Analyseplan, dass die Auswertung des primären Endpunktes auf Basis einer stratifizierten Analyse erfolgen sollte. - Erhebung der „jährlichen Rate der Krankenhaustage“ nicht als einen der sekundären Endpunkte, sondern als wichtigsten sekundären Endpunkt. - Erhebung der Anämie- und Hämolyse-assoziierten Laborparameter nicht als sekundäre Endpunkte, sondern als explorative Endpunkte. - Erhebung der „jährlichen Rate akuter Thoraxsyndrome“, der „jährlichen Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrise“ und des BPI-LF (Brief Pain Inventory – Long Form) nicht als explorative Endpunkte, sondern als sekundäre Endpunkte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Für einen Studieneinschluss mussten alle folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter zwischen 16 und 65 Jahren (untere Altersgrenze im Verlauf der Studie geändert, vgl. Item 3b); 2. Männer, nicht gebärfähige Frauen oder Frauen unter angemessener Kontrazeption;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 3. Negativer Serum-Schwangerschaftstest in der Screeningphase sowie negativer Urin-Schwangerschaftstest vor der Randomisierung und der ersten Dosis an Tag 1; 4. Bestätigte Diagnose einer Sichelzellerkrankung (einschließlich Patienten der Genotypen HbSS, HbSC, HbSβ⁰ und HbSβ⁺); 5. Bei einer gleichzeitigen Therapie mit HU/HC musste diese für mindestens 6 Monate vor Tag 1 sowie mit einer stabilen Dosis für mindestens 3 Monate vor Tag 1 verschrieben worden sein; 6. Bei einer gleichzeitigen Therapie mit Erythropoetin musste diese für mindestens 6 Monate vor Tag 1 sowie mit einer stabilen Dosis für mindestens 3 Monate vor Tag 1 verschrieben worden sein; 7. Auftreten von 2 bis 10 vasoookklusiven Schmerzkrisen in den vorangegangenen 12 Monaten (die Schmerzkrisen sollten das Auftreten entsprechender Symptome, die Vorstellung in einer speziellen medizinischen Einrichtung und/oder bei medizinischem Fachpersonal und den Erhalt von Schmerzmitteln wie für den primären Endpunkt definiert einschließen); 8. Thoraxröntgenbild ohne akut pathologische Befunde, wobei das letzte Thoraxröntgenbild an Tag 1 nicht älter als 3 Monate sein durfte; 9. Klinisch akzeptables 12-Kanal-EKG beim Screening; 10. Klinisch akzeptable medizinische Vorgeschichte, körperliche Untersuchung, Vitalparameter und Labortests; 11. Unterschriebene Einwilligungserklärung (bei Patienten unter 18 Jahren zusätzlich Einverständnis der Eltern notwendig). <p>Ausschlusskriterien: Für einen Studieneinschluss durfte keines der folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnahme an einem chronischen Transfusionsprogramm, definiert als eine Reihe von geplanten (einfachen oder Austausch-) Transfusionen als Prophylaxe-Maßnahme, oder Hämoglobin A > 20% des Gesamthämoglobins; 2. Geplante Austauschtransfusion während des Studienzeitraums; 3. Hämoglobin < 4,0 g/dl; 4. Geplanter großer chirurgischer Eingriff während des Studienzeitraums; 5. Patient(in) plant, eine Therapie mit HU/HC während der Studienphase zu beginnen oder zu beenden bzw. die Dosis zu verändern (Dosisanpassung aus Sicherheitsgründen erlaubt); 6. Therapie mit Antikoagulantien außer Aspirin (z.B. Warfarin oder Heparin); 7. Bestehen von signifikanten aktiven und schlecht kontrollierten kardiovaskulären, neurologischen, endokrinen, hepatischen oder renalen Erkrankungen (einschließlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>atriale oder ventrikuläre Arrhythmie), die eindeutig nicht im Zusammenhang mit der Sichelzellerkrankung stehen, wobei folgende Laborbefunde zum Ausschluss führten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl - Direktes Bilirubin $\geq 2,0$ mg/dl - Alaninaminotransferase (ALT) ≥ 3 x ULN (upper limit of normal); <p>8. Diagnose einer Krebserkrankung (außer nicht-melanozytärer Hautkrebs) innerhalb der letzten 5 Jahre;</p> <p>9. Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Jahre;</p> <p>10. Behandlung in einer anderen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Tag 1 bzw. geplante Teilnahme an einer anderen klinischen Studie während der Studienlaufzeit;</p> <p>11. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), d.h. Vorgeschichte von HIV-Antikörpern;</p> <p>12. Positiver Urintest beim Screening für Kokain, Phencyclidin (PCP) oder Amphetamine;</p> <p>13. Schwerwiegende physische oder mentale Erkrankung (einschließlich Psychose), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie beeinträchtigen würde (z.B. eingeschränkte mentale Leistungsfähigkeit, Alkoholismus);</p> <p>14. Bestehen einer anderen Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine sichere Teilnahme an der Studie beeinträchtigen bzw. mit der Interpretation der Studienergebnisse interferieren könnte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Länder und Anzahl der Zentren: USA (51), Brasilien (8), Jamaika (1)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienmedikation</p> <p><u>Hochdosis-Interventionsgruppe (N = 67):</u> Crizanlizumab (5 mg/kg)</p> <p><u>Niedrigdosis-Interventionsgruppe (N = 66):</u> Crizanlizumab (2,5 mg/kg)</p> <p><u>Vergleichsgruppe (N = 65):</u> Placebo</p> <p>Crizanlizumab bzw. Placebo wurden jeweils an Tag 1 und an Tag 15 sowie danach alle 4 Wochen bis Woche 50 (d.h. insgesamt 14 Dosen) jeweils als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht. Danach wurden die Patienten für weitere 60 Minuten überwacht.</p> <p>Begleitmedikation</p> <p>Eine Behandlung mit Medikamenten, die der Standardtherapie von Patienten mit Sichelzellerkrankung entsprechen, war während des Studienzeitraums erlaubt.</p> <p>Eine gleichzeitige Therapie mit HU/HC musste für mindestens 6 Monate sowie mit einer stabilen Dosis für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn erfolgt sein (vgl. Item 4a). Die Dosierung sollte während der Behandlungsperiode nicht</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verändert werden (Ausnahme waren Sicherheitsgründe). Ebenso sollte eine Therapie mit HU/HC bei Patienten, die zu Studienbeginn kein HU/HC erhielten, während des Studienzeitraums nicht initiiert werden.</p> <p>Eine gleichzeitige Therapie mit Erythropoetin musste ebenfalls für mindestens 6 Monate sowie mit einer stabilen Dosis für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn erfolgt sein.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäre Zielkriterien</p> <p>1. Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrise</p> <ul style="list-style-type: none"> - vasookklusive Schmerzkrise definiert als ein Ereignis, das alle der folgenden Kriterien erfüllte: <ul style="list-style-type: none"> • akute Schmerzepisode; • keine andere Schmerzursache als ein vasookklusives Ereignis; • Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung notwendig; • orale bzw. parenterale Behandlung mit Opioiden bzw. parenterale Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) notwendig. - Folgende Ereignisse wurden ebenfalls als vasookklusive Schmerzkrise gewertet: <ul style="list-style-type: none"> • akutes Thoraxsyndrom, Diagnose basierend auf einem neuen pulmonalen Infiltrat, das mindestens ein vollständiges Lungensegment involvierte und im Throax-Röntgenbild mit einer alveolären Konsolidierung (nicht aber Atelektase) konsistent war; außerdem musste mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen: Brustschmerz, Körpertemperatur von > 38,5 °C, Tachypnoe, pfeifende Atemgeräusche oder Husten; • Lebersequestration, Diagnose basierend auf Schmerzen im oberen rechten Quadranten, einer vergrößerten Leber und einem akuten Abfall der Hämoglobin-Konzentration (z. B. um ~ 2 g/dl); • Milzsequestration, Diagnose basierend auf Schmerzen im linken oberen Quadranten, einer vergrößerten Milz und einem akuten Abfall der Hämoglobin-Konzentration (z. B. um ~ 2 g/dl); • Priapismus mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung. - Beurteilung durch ein verblindetes Review-Komitee (crisis review committee, CRC) bestehend aus drei unabhängigen Hämatologen. - Jährliche Rate definiert als Zahl der vasookklusiven Schmerzkrise eines Patienten während der Behand-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>lungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis der Studienmedikation + 14 Tage.</p> <p>2. Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung von Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlungsphase sowie der Follow-up-Phase auftraten (treatment-emergent adverse events, TEAEs) - Kodierung mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) - Bewertung des Schweregrads mit Hilfe der folgenden Einstufung: <ul style="list-style-type: none"> • leicht (<i>mild</i>): keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; • moderat (<i>moderate</i>): Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; • schwer (<i>severe</i>): Verhinderung von Alltagsaktivitäten. - als schwerwiegend wurde ein unerwünschtes Ereignis klassifiziert, das <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führte; • unmittelbar lebensbedrohend war; • eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte; • zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität oder einer bedeutsamen Störung der Fähigkeit des Patienten, übliche Alltagsfunktionen auszuüben, führte; • eine kongenitale Anomalie oder ein Malignom nach sich zog; • anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurde; • die Einleitung einer medizinischen Intervention zur Verhinderung einer dauerhaften Beeinträchtigung oder Schädigung erforderlich machte. - Angabe der Häufigkeiten jeweils für die folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs • Behandlungsbedingte TEAEs • Schwere TEAEs • Schwerwiegende TEAEs • TEAEs, die zum Therapieabbruch führten • TEAEs, die zum Tod führten - Vasookklusive Schmerzkrisen (Definition gemäß dem primären Endpunkt) wurden <u>nicht</u> als unerwünschte Ereignisse gewertet.

	<p>Wichtigstes sekundäres Zielkriterium</p> <p>1. Jährliche Rate der Krankenhaustage</p> <ul style="list-style-type: none"> - definiert als Zahl der Krankenhaustage eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage. <p>Weitere sekundäre Zielkriterien</p> <p>1. Zeit bis zur ersten vasookklusiven Schmerzkrise</p> <ul style="list-style-type: none"> - definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten vasookklusiven Schmerzkrise (Definition gemäß dem primären Endpunkt). - Falls bis zum Ende der Studie bzw. dem Abbruch der Behandlung kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes (d.h. Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage). <p>2. Zeit bis zur zweiten vasookklusiven Schmerzkrise</p> <ul style="list-style-type: none"> - definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten dokumentierten vasookklusiven Schmerzkrise (Definition gemäß dem primären Endpunkt). - Falls bis zum Ende der Studie bzw. dem Abbruch der Behandlung kein zweites Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt des Behandlungsendes (d.h. Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage). <p>3. Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrise</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition und Erhebung analog zum primären Endpunkt, jedoch ohne Berücksichtigung der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> • akutes Thoraxsyndrom; • Lebersequestration; • Milzsequestration; • Priapismus mit Notwendigkeit zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung. <p>4. Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> - definiert als Zahl der akuten Thoraxsyndrome eines Patienten während der Behandlungsphase x 365 / (Datum des Behandlungsendes – Datum der Randomisierung + 1), wobei das Behandlungsende definiert war als der Zeitpunkt der letzten Dosis + 14 Tage. <p>5. Patientenberichtete Zielgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erhebung mittels des BPI-LF (Brief Pain Inventory – Long Form) - Als explorativer Endpunkt wurde außerdem die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36v2 (Short Form-36 – Version 2 Health Survey) erhoben. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Kontinuierliche Dokumentation vasookklusiver Schmerzkrise (bzw. einzelner definierender Ereignisse), von Krankenhaus-</p>
--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tagen und unerwünschten Ereignissen während der Behandlungs- sowie Follow-up-Phase.</p> <p>Erhebung patientenberichteter Zielgrößen während der Behandlungsphase an Tag 1, Tag 15, Woche 14, Woche 26, Woche 38 und Woche 52 sowie bei der Follow-up-Visite (Woche 58).</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 174 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 198
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunktes „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ basierend auf den folgenden Annahmen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen im Placebo-Arm beträgt 3,0 mit einer Standardabweichung von 1,7; - Randomisierung auf die drei Studienarme im Verhältnis 1:1:1 stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein). <p>Um unter Crizanlizumab eine Reduktion der jährlichen Rate vasookklusiver Schmerzkrisen gegenüber Placebo um 40% mit einer Power von 90% und einem Signifikanzniveau von 0,05 mit Hilfe eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 50 Patienten pro Studienarm berechnet. Unter Annahme einer Dropout-Rate von 15% ergab sich somit ein Minimum von 174 zu rekrutierenden Patienten. Die Berechnung basierte dabei auf einer Simulation mit 5.000 Wiederholungen (aus einer Poisson-Verteilung) unter Verwendung eines zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummen-Tests und wurde mit der Software SAS V9.2 durchgeführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IXRS (Integrated Interactive Voice/Web Response System). Die Randomisierungsliste wurde durch den IXRS-Anbieter über ein validiertes automatisches System erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 und war stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte verdeckt mit Hilfe eines IXRS, weder Patienten noch Sponsor oder Prüfpersonal waren über die Zuteilung informiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde durch den IXRS-Anbieter über ein validiertes System erstellt. Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IXRS, durch das der Patient einem der drei Studienarme zugewiesen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen. Die Verblindung wurde durchgeführt, indem die Studienmedikation (Crizanlizumab oder passendes Placebo) in identischen Infusionsbeuteln oder -flaschen verabreicht wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Relevante Analysepopulationen <ol style="list-style-type: none"> 1. ITT (Intention-to-treat)-Population <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem ITT-Prinzip. 2. Sicherheitspopulation (Safety Set) <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“). 3. mITT (modified Intention-to-treat)-Population <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten. 4. PP (Per-Protocol)-Population <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller Patienten der ITT-Population ohne relevante Protokollverletzungen, die mindestens 12 der 14 geplanten Dosen der Studienmedikation erhalten sowie eine Visite mindestens 14 Tage nach Erhalt der letzten Dosis absolviert hatten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. - Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode. 2. Jährliche Rate der Krankenhaustage <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. - Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode. 3. Zeit bis zur ersten/zweiten vasookklusiven Schmerzkrise <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Zeit bis zur ersten/zweiten vasookklusiven Schmerzkrise mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Logrank-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls anhand des Cox-Proportional-Hazards-Modells mit der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) und der Behandlung als Kovariaten. 4. Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrisen <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. - Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Behandlungsgruppen mittels eines Wilcoxon-Rangsummen-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. - Berechnung der Mediane und des Medians der Differenzen einschließlich zugehörigem 95%-Konfidenzintervall mit Hilfe der Hodges-Lehmann-Methode. <p>6. Patientenberichtete Zielgrößen (BPI-LF, SF-36v2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der Änderung gegenüber Baseline mittels eines linearen gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed linear model with repeated measures, MMRM) mit dem Baseline-Wert, der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein), der Visite, der Behandlung sowie der Interaktion von Behandlung und Visite als feste Effekte und dem Patienten als zufälligen Effekt (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - p-Wert und LSMD (Least-Squares-Mittelwertdifferenz) einschließlich 95%-Konfidenzintervall für den Gruppenvergleich zu jeder Post-Baseline-Erhebung aus dem MMRM-Modell. <p>7. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik. - Berechnung des p-Werts für den Gruppenvergleich mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests stratifiziert nach der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10) und dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt, die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen, wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10); - Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein); - Genotyp der Sichelzellerkrankheit (HbSS vs. andere). <p>Im Studienbericht wurden außerdem, wie im Protokoll präspezifiziert, alle TEAEs (nach SOC und PT) auch für die folgenden Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10); - Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein).

	<p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung basierend auf der mITT-Population; - Auswertung basierend auf der PP-Population; - Auswertung unter Ausschluss aller Patienten, die nicht mindestens 6 Monate lang mit der Studienmedikation behandelt wurden (d.h. bei denen die letzte Dosis der Studienmedikation weniger als 183 Tage nach der ersten Dosis verabreicht wurde); - Auswertung mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells (Log-Link-Funktion) mit dem Logarithmus der Studiendauer als Offset-Variable und der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) sowie der Behandlung als unabhängige Variablen; - Explorative Analyse einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mit Hilfe eines Proportional Odds Modells mit der Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen im vorherigen Jahr (2-4 vs. 5-10), dem Einsatz einer begleitenden HU/HC-Therapie (ja vs. nein) und der Behandlungsdosis als Kovariaten, wobei die Zahl der vasookklusiven Schmerzkrisen während der Studie in die Kategorien 0, 1, 2, 3-4 und ≥ 5 eingeteilt und die Behandlungsdosis als stetige Variable modelliert wurde; - Wiederholung der primären Analyse basierend auf CRF (case report form)-Daten für die Festlegung der Randomisierungsstrata (anstelle der Daten aus dem IXRS). <p>Für den primären Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ wurden außerdem post hoc Sensitivitätsanalysen durchgeführt, im Rahmen derer fehlende Werte mittels verschiedener Imputationsverfahren ersetzt wurden.</p> <p>Für die sekundären Endpunkte wurden die folgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung basierend auf der mITT-Population; - Auswertung basierend auf der PP-Population; - Für die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise wurde zur Analyse einer Dosis-Wirkungs-Beziehung außerdem ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Behandlung als stetigen Variable angepasst. <p>Adjustierung für multiples Testen</p> <p>Um das α-Niveau von 0,05 für den primären Endpunkt zu kontrollieren, sollte der Vergleich zwischen Niedrigdosis-Crizanlizumab und Placebo nur bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds zwischen Hochdosis-Crizanlizumab und Placebo durchgeführt werden (hierarchische Testprozedur). Ebenso sollte die Auswertung des wichtigsten sekundären Endpunktes „Jährliche Rate an Krankenhaustagen“ nur bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für mindestens eine der beiden Crizanlizumab-Dosen für den primären Endpunkt erfolgen, wobei der Vergleich auf diejenige</p>
--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosis beschränkt war, für die auch in Bezug auf den primären Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte. Bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds für beide Crizanlizumab-Dosen für den primären Endpunkt, sollte auch bei der Auswertung des wichtigsten sekundären Endpunktes der Vergleich zwischen Niedrigdosis-Crizanlizumab und Placebo nur bei Nachweis eines signifikanten Unterschieds zwischen Hochdosis-Crizanlizumab und Placebo erfolgen. Alle Vergleiche sollten dabei zu einem α -Niveau von 0,05 durchgeführt werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten - Crizanlizumab (5,0 mg/kg): n = 67 - Crizanlizumab (2,5 mg/kg): n = 66 - Placebo: n = 65 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Crizanlizumab (5,0 mg/kg): n = 66 - Crizanlizumab (2,5 mg/kg): n = 64 - Placebo: n = 62 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Crizanlizumab (5,0 mg/kg): n = 67 - Crizanlizumab (2,5 mg/kg): n = 66 - Placebo: n = 65
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Patienten, die die Therapie vorzeitig beendet hatten: 1. Crizanlizumab (5,0 mg/kg): 24 von 67 (35,8%) - Unerwünschtes Ereignis: n = 1 - Tod: n = 2 - Lost to Follow-up: n = 4 - Fehlende Compliance: n = 1 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 2 - Entscheidung des Patienten: n = 7 - Sonstige Gründe: n = 7 2. Crizanlizumab (2,5 mg/kg): 21 von 66 (31,8%) - Unerwünschtes Ereignis: n = 1 - Tod: n = 1 - Lost to follow-up: n = 4 - Fehlende Compliance: n = 3 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 2 - Entscheidung des Patienten: n = 6 - Fehlende Wirksamkeit: n = 1 - Sonstige Gründe: n = 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Placebo: 24 von 65 (36,9%) <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschtes Ereignis: n = 3 - Tod: n = 2 - Lost to follow-up: n = 6 - Fehlende Compliance: n = 1 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 2 - Entscheidung des Patienten: n = 6 - Sonstige Gründe: n = 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 24. Juli 2013 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient beendete am 23. März 2016 die Studie. Der Randomisierungszeitraum war zwischen August 2013 und Januar 2015.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde protokollgemäß beendet, nachdem alle Patienten die Behandlungsphase sowie die Follow-up-Phase beendet bzw. vorzeitig abgebrochen hatten.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

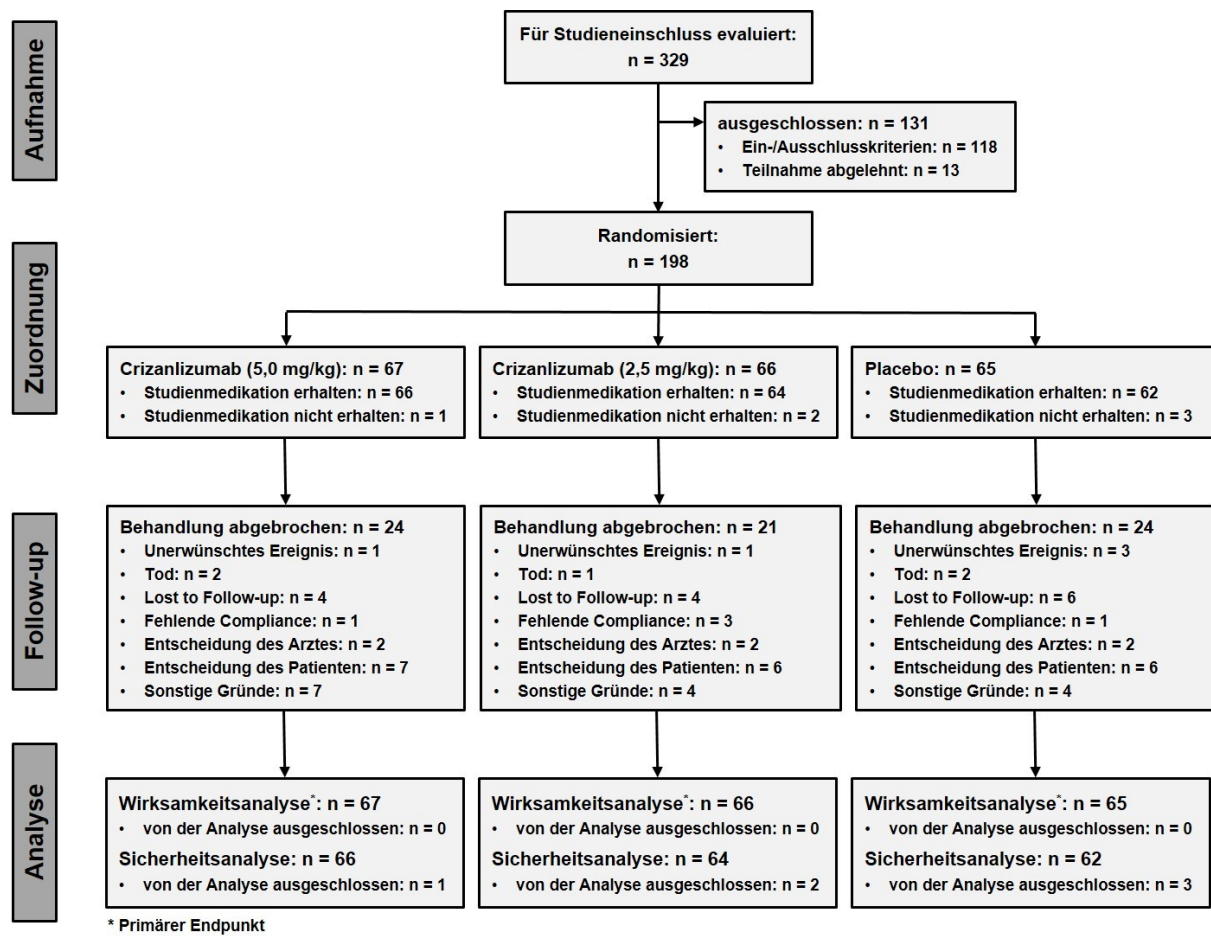


Abbildung 4-6: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie SUSTAIN

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SUSTAIN (SelG1-00005)

Studie: SUSTAIN (SelG1-00005)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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.	(41)
Novartis Pharma GmbH. 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. Zusatzanalysen. 2020.	(91)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (41).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die SUSTAIN-Studie als „niedrig“ eingestuft, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt mit Hilfe eines Integrated Interactive Voice/Web Response Systems (IXRS) erfolgte, sowohl Patienten als auch Behandler verblindet waren und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Jährliche Rate vasoookklusiver Schmerzkrisen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfarzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren und zudem bei der Auswertung nach der Zeit, die sich ein Patient in der Studie befand, adjustiert wurde (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfarzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer potenziell informativen Zensurierung von Beobachtungen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bzw. zweiten vasookklusiven Schmerzkrise“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Jährliche Rate unkomplizierter vasookklusiver Schmerzkrise**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren und bei der Auswertung nach der Zeit, die sich ein Patient in der Studie befand, adjustiert wurde (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüffärzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Jährliche Rate unkomplizierter vasoookklusiver Schmerzkrisen“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüffärzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren und bei der Auswertung nach der Zeit, die sich ein Patient in der Studie befand, adjustiert wurde (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Jährliche Rate akuter Thoraxsyndrome“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Jährliche Rate der Krankenhaustage**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren und bei der Auswertung nach der Zeit, die sich ein Patient in der Studie befand, adjustiert wurde (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfarzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Jährliche Rate der Krankenhaustage“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren und bei der Auswertung nach der Zeit, die sich ein Patient in der Studie befand, adjustiert wurde (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Jährliche Rate der transfundierten Erythrozytenkonzentrate“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Schmerz (BPI-LF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Patienten, für die mindestens zu Studienbeginn sowie zu einem weiteren Erhebungszeitpunkt ausgefüllte Fragebögen vorlagen und die deshalb in der Auswertung berücksichtigt werden konnten, betrug 62,7% im Crizanlizumab-Arm bzw. 78,5% im Placebo-Arm (91). Damit liegt ein relevanter Anteil nicht berücksichtigter Patienten vor, der zudem zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich war.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote des Fragebogens sank im Studienverlauf stark ab. Zum Ende der Behandlungsphase in Woche 52 lag sie in beiden Armen bei unter 40% (32,8% im Crizanlizumab-Arm bzw. 36,9% im Placebo-Arm) (91). Da bei dem für die Auswertung verwendeten MMRM-Modell die für eine unverzerrte Schätzung notwendige Missing-at-Random-Annahme nicht überprüft werden kann, ist eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund dessen nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüffärzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des relevanten Anteils der Patienten, die aufgrund fehlender Werte nicht in der Analyse berücksichtigt werden konnten, war eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips jedoch nicht möglich. Auch die im Studienverlauf stark absinkende Rücklaufquote kann potenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüffärzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Rücklaufquote des Fragebogens sank im Studienverlauf stark ab. Zum Ende der Behandlungsphase in Woche 52 lag sie in beiden für die Bewertung relevanten Studienarmen bei unter 54% (91). Da bei dem für die Auswertung verwendeten MMRM-Modell die für eine unverzerrte Schätzung notwendige Missing-at-Random-Annahme nicht überprüft werden kann, ist eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund dessen nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die im Studienverlauf stark absinkende Rücklaufquote kann jedoch potenziell zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (66 der 67 Patienten in der Crizanlizumab-Gruppe und 62 der 65 Patienten in der Placebo-Gruppe) (41).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüffärzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüffärzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (66 der 67 Patienten in der Crizanlizumab-Gruppe und 62 der 65 Patienten in der Placebo-Gruppe) (41).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüffärzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüffärzte, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (66 der 67 Patienten in der Crizanlizumab-Gruppe und 62 der 65 Patienten in der Placebo-Gruppe) (41).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) blieben vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Datenbankschluss verblindet. Lediglich die Vorbereitung der Crizanlizumab- bzw. Placebo-Infusionslösungen wurde von einem nicht verblindeten Pharmazeuten vorgenommen (41).

Die Studienmedikation (Crizanlizumab oder Placebo) wurde in Infusionsbehältern verabreicht, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Auch die Art und Weise, wie die Infusion verabreicht wurde, war in allen Studienarmen identisch (41).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (66 der 67 Patienten in der Crizanlizumab-Gruppe und 62 der 65 Patienten in der Placebo-Gruppe) (41).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt beendeten in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Therapiearmen 36,4% der Patienten die Therapie vorzeitig (41). Da der Anteil der Therapieabbrecher, die Gründe für ein vorzeitiges Behandlungsende sowie die mediane und mittlere Behandlungsdauer (einschließlich Standardabweichung) zwischen den beiden Gruppen vergleichbar waren (41), ist jedoch nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse hierdurch auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Alle in die Studie involvierten Personen (Patienten, Prüfer, Mitglieder des zentralen Review-Komitees (CRC), Sponsor) waren verblindet, die Auswertung der Daten erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Graphische Darstellung der im Dossier dargestellten Ergebnisse zu patientenberichteten Zielgrößen (BPI-LF, SF-36v2)

Schmerz (BPI-LF)

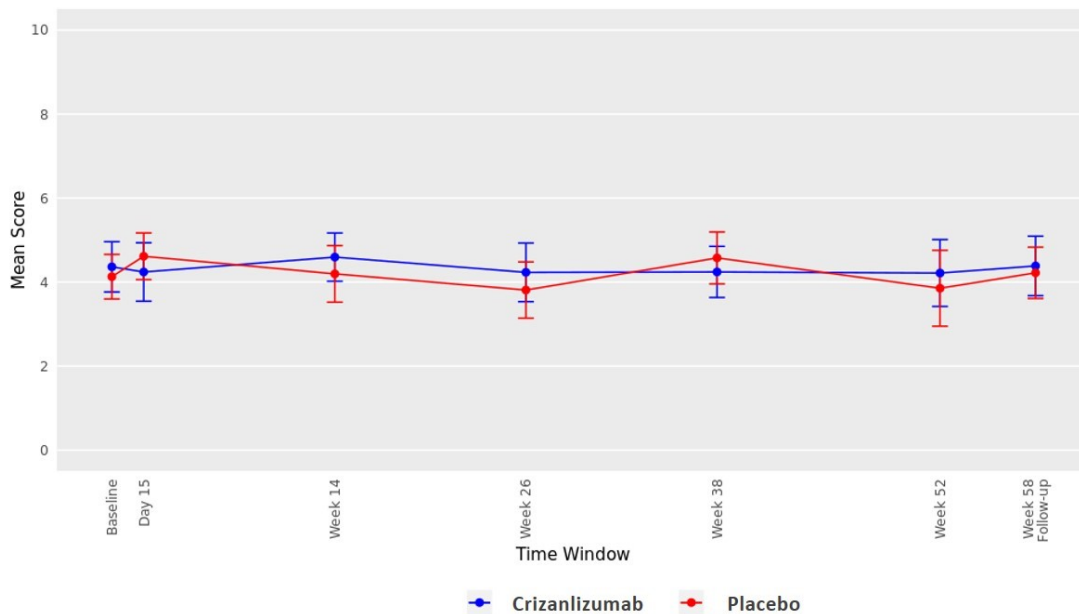


Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ aus der Studie SUSTAIN: Schmerzintensität – Mittelwerte ($\pm 1,96 \cdot SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; SE, Standardfehler

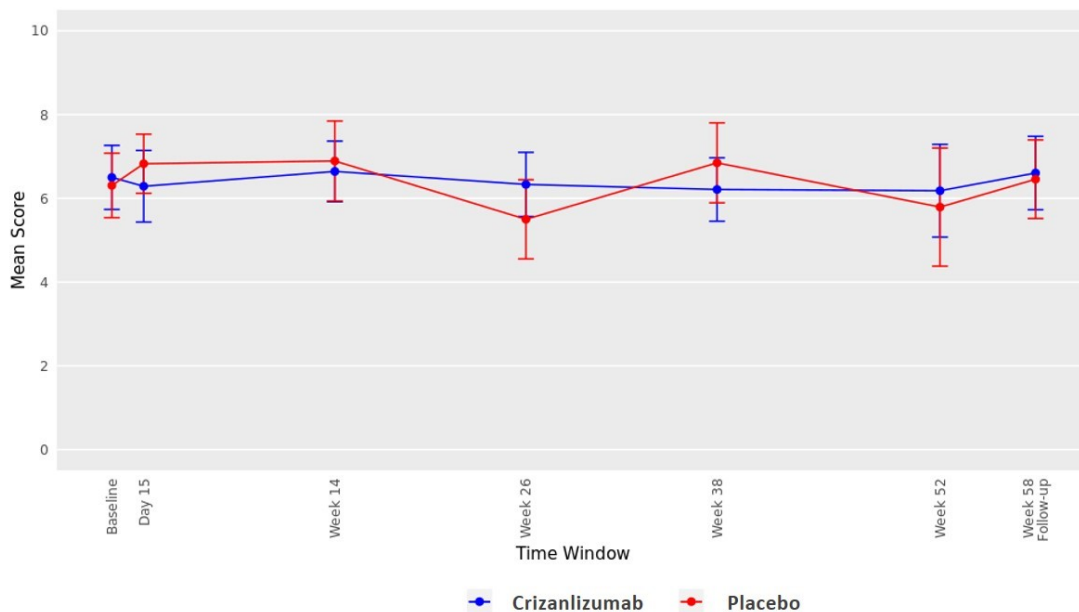


Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ aus der Studie SUSTAIN: Stärkster Schmerz – Mittelwerte ($\pm 1,96 \cdot SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; SE, Standardfehler

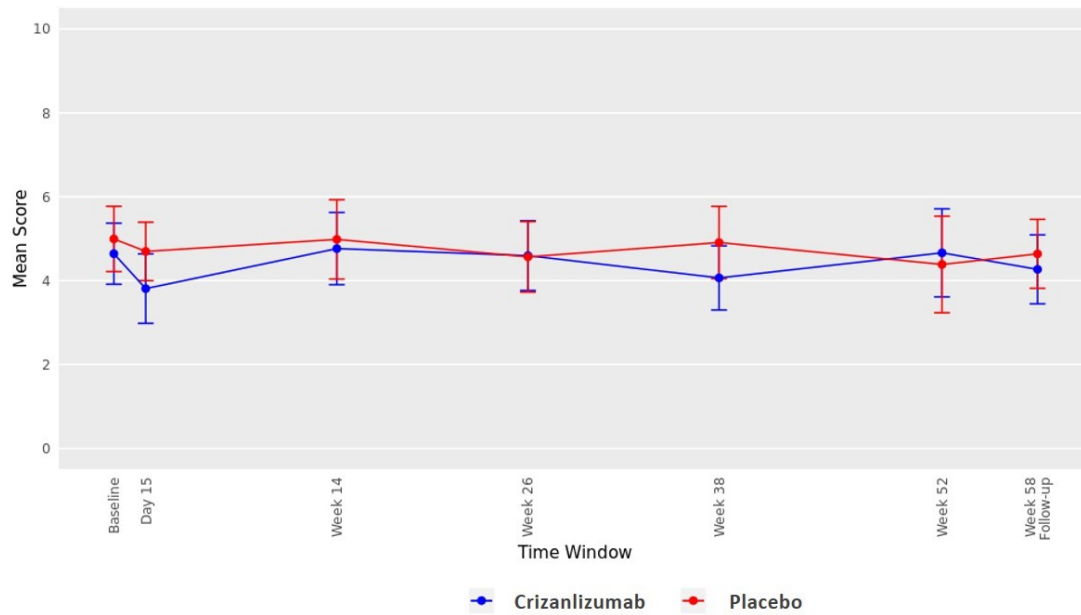


Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (BPI-LF)“ aus der Studie SUSTAIN: Beeinträchtigung durch Schmerz – Mittelwerte ($\pm 1,96 \cdot SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: BPI-LF, Brief Pain Inventory – Long Form; SE, Standardfehler

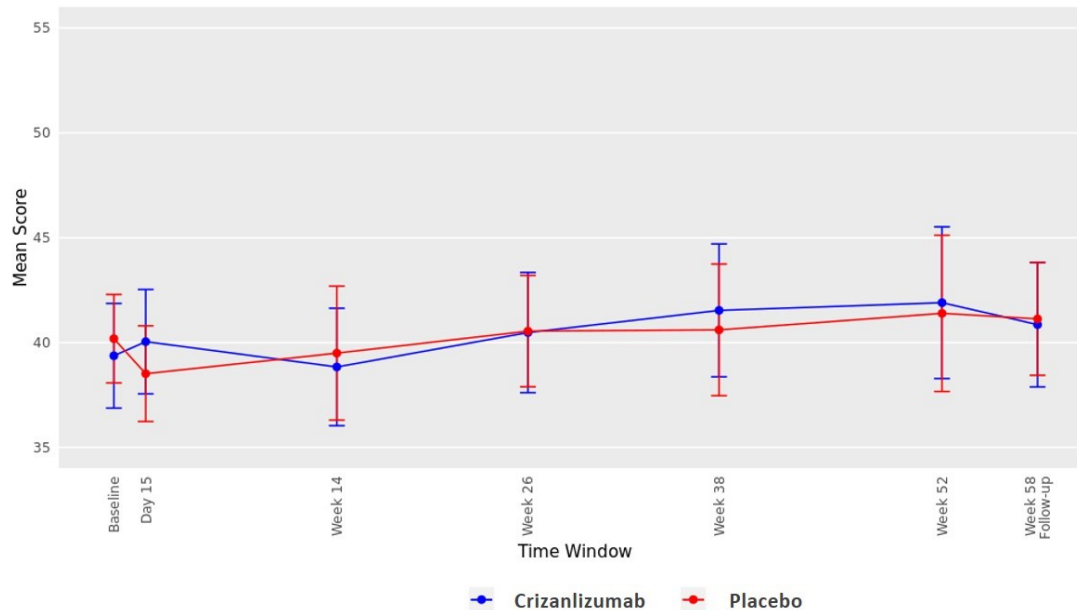
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: körperlicher Summenscore (PCS) – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: PCS, Physical Component Summary; SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

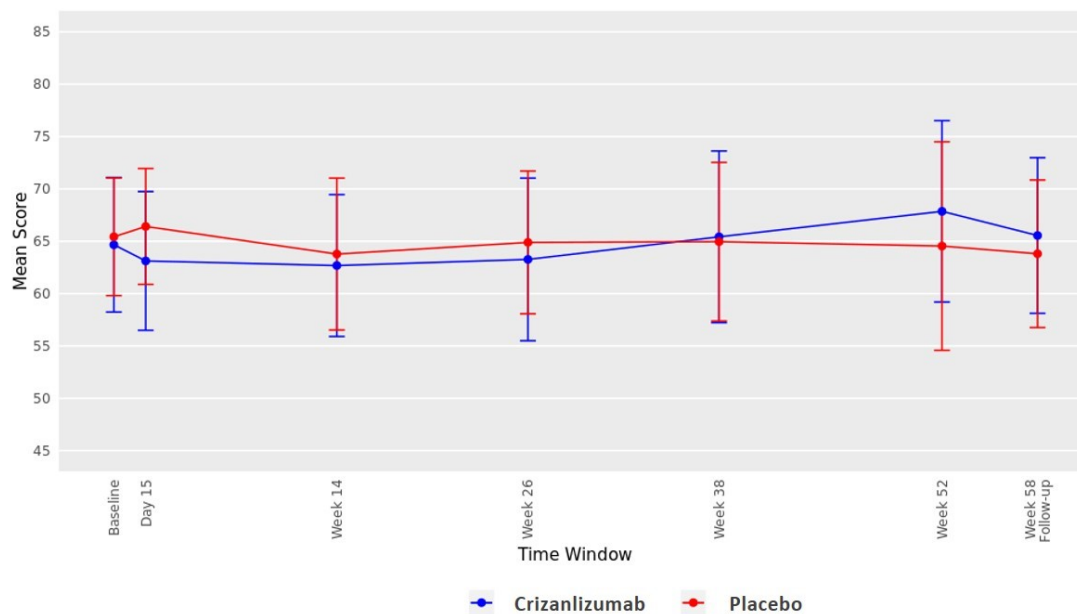


Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Körperliche Funktionsfähigkeit – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

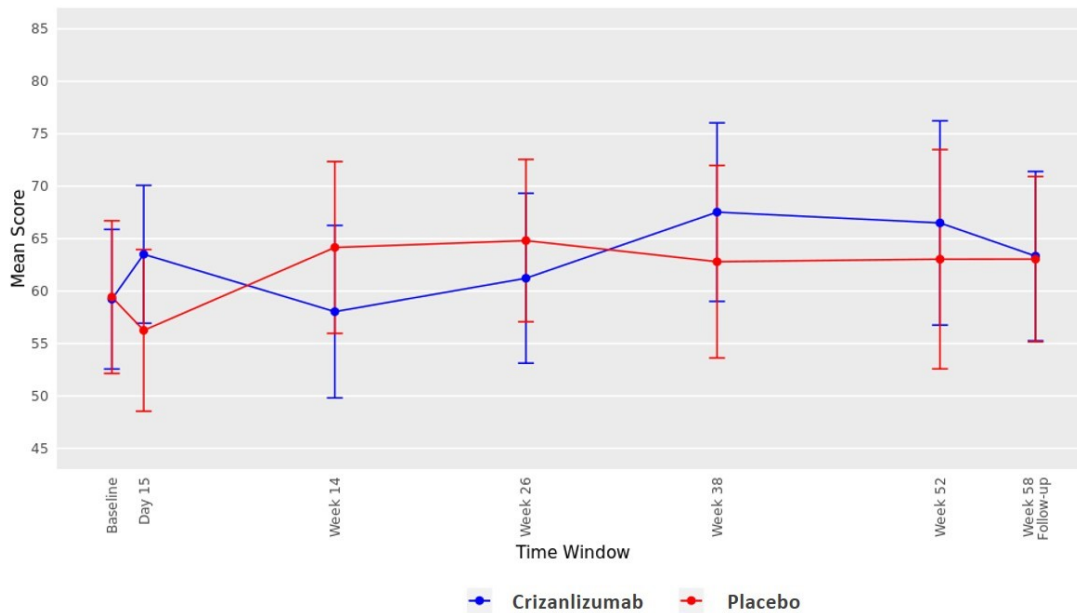


Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Körperliche Rollenfunktion – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

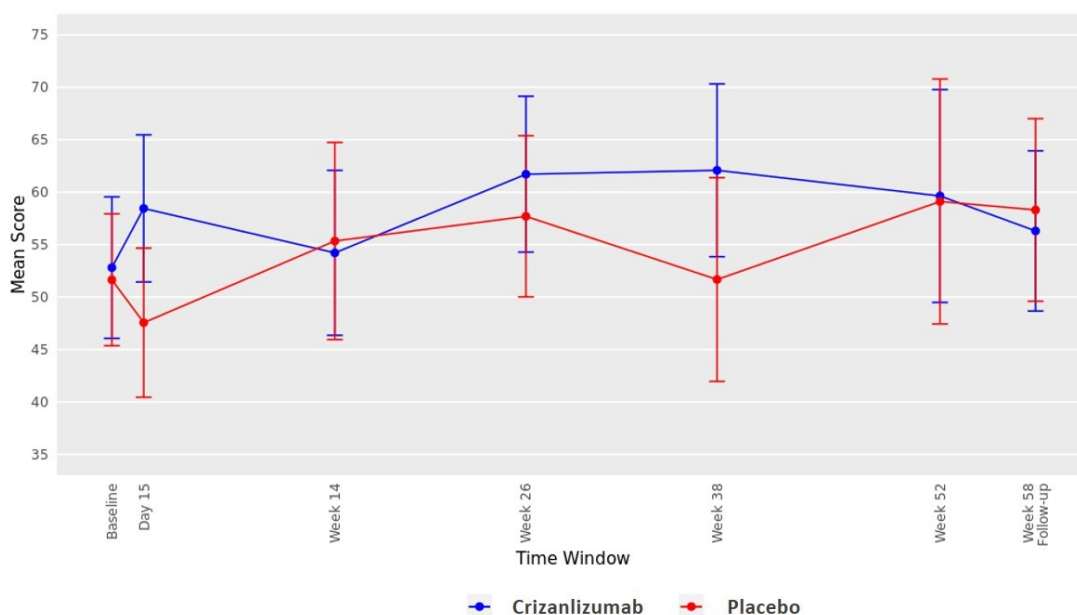


Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Körperliche Schmerzen – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

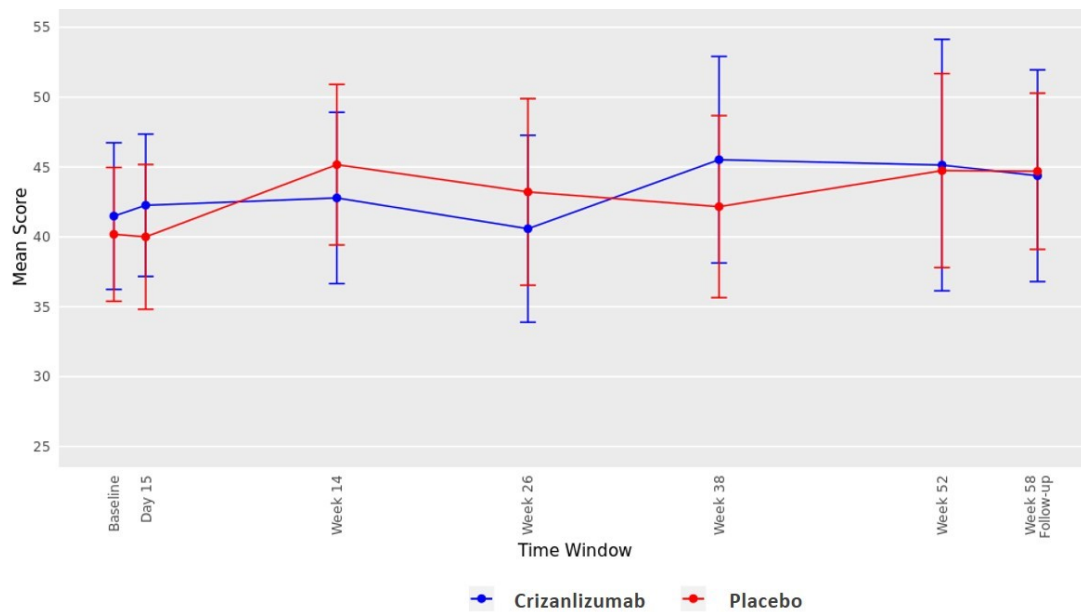


Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Allgemeine Gesundheitswahrnehmung – Mittelwerte ($\pm 1,96 \cdot SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

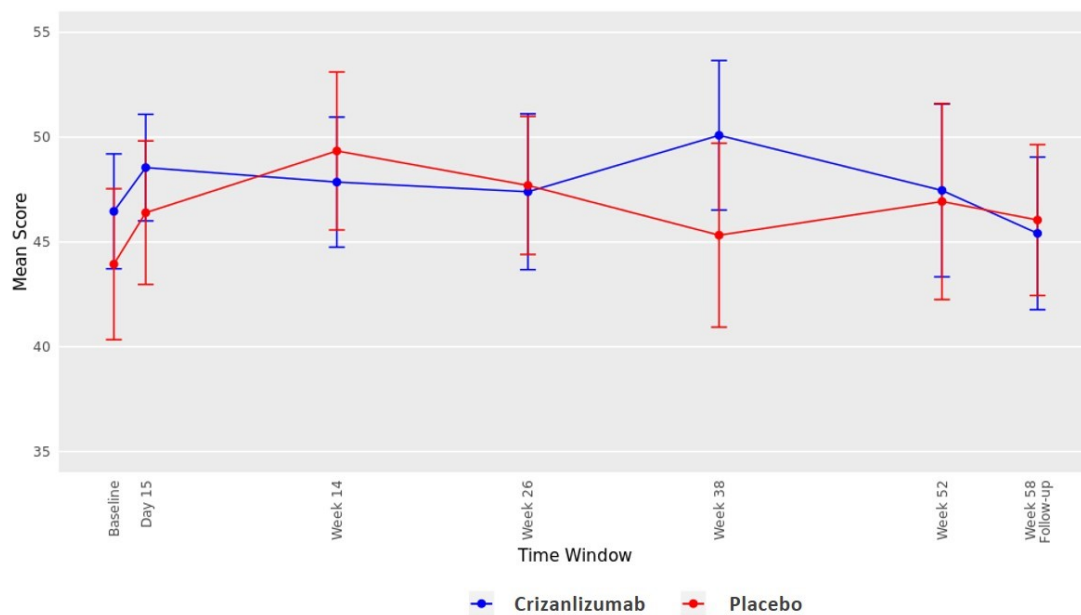


Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Psychischer Summenscore (MCS) – Mittelwerte ($\pm 1,96 \cdot SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: MCS, Mental Component Summary; SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

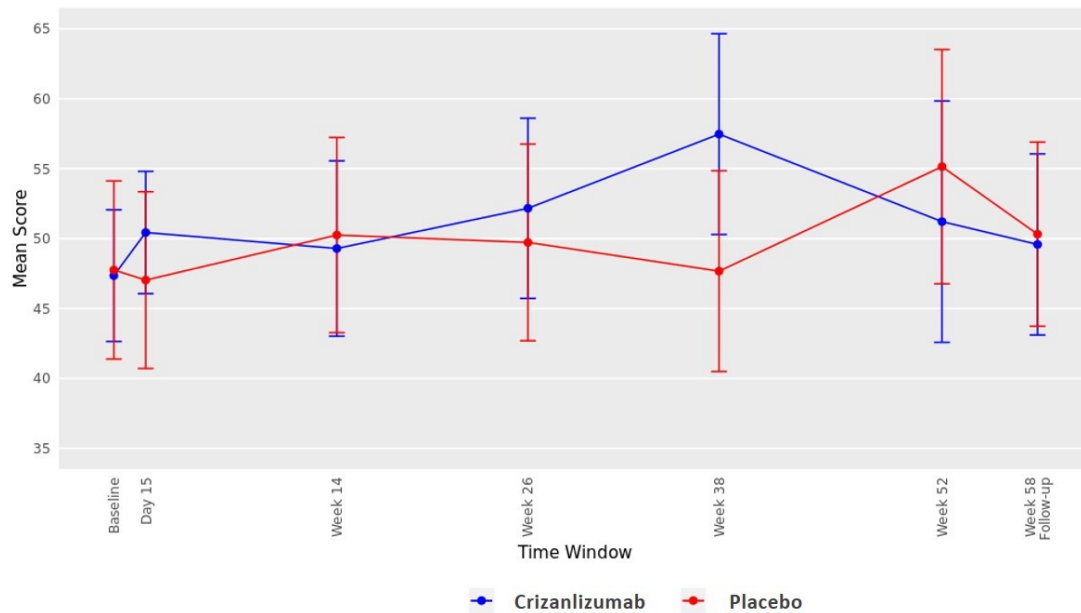


Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Vitalität – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf
Abkürzungen: SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

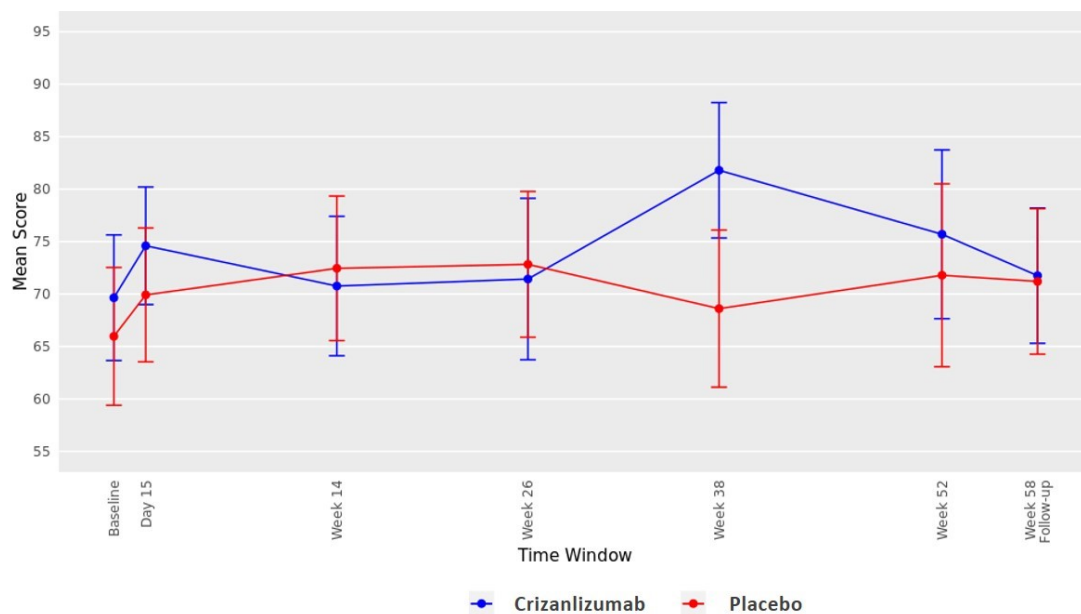


Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Soziale Funktionsfähigkeit – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

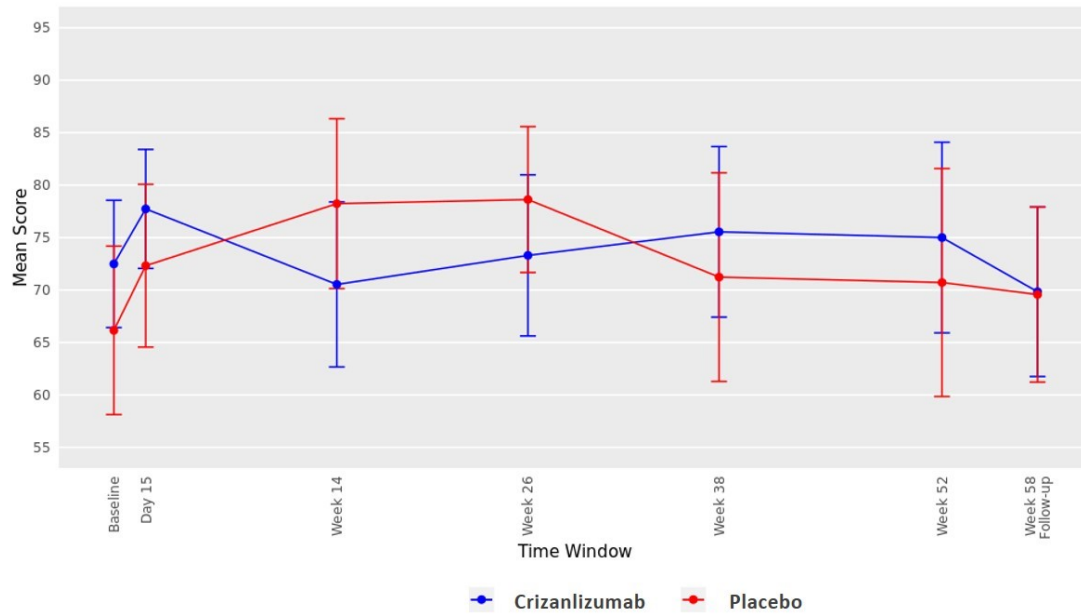


Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Emotionale Rollenfunktion – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey

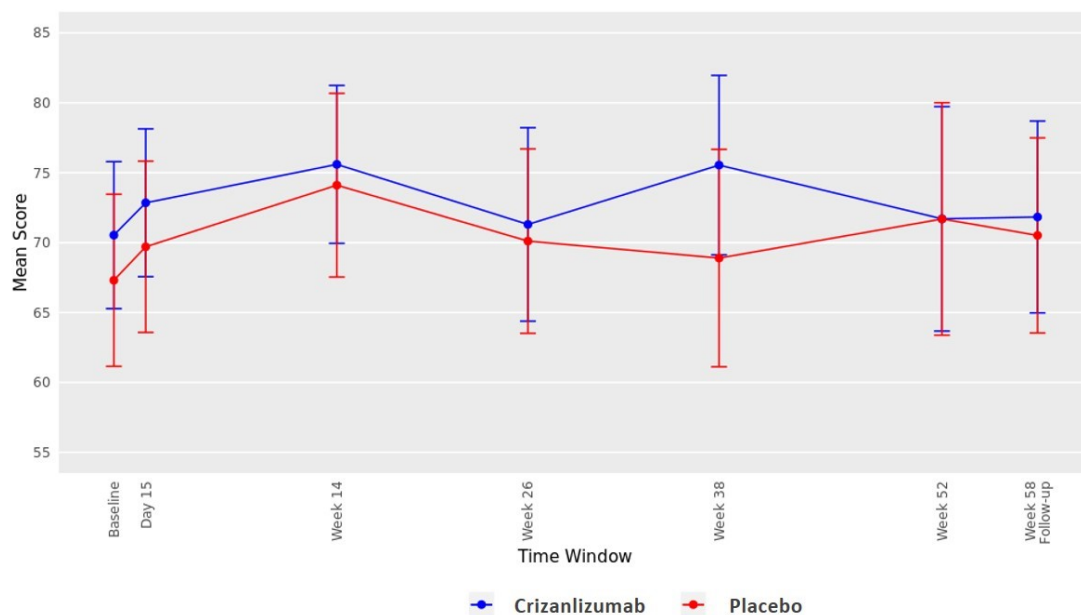


Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ aus der Studie SUSTAIN: Psychisches Wohlbefinden – Mittelwerte ($\pm 1,96*SE$) im Studienverlauf

Abkürzungen: SE, Standardfehler; SF-36v2, Short Form-36 – Version 2 Health Survey