



IQWiG-Berichte – Nr. 1403

**Voxelotor
(Sichelzellerkrankheit) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G22-20
Version: 1.0
Stand: 11.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Voxelotor (Sichelzellerkrankheit) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.05.2022

Interne Auftragsnummer

G22-20

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Maximilian Kind
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter

Voxelotor, Anämie – Sichelzellen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Voxelotor, Anemia – Sickle Cell, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HC	Hydroxycarbamid
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Voxelotor ist ein Arzneimittel zur Behandlung der hämolytischen Anämie infolge der Sichelzellerkrankheit. Voxelotor ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

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

2 Nutzenbewertung

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Sichelzellkrankheit stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Voxelotor bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid angewendet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit (bezogen auf das Jahr 2022)	-	2381–3893
2	Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit ab einem Alter von ≥ 12 Jahren	75,88	1807–2954
3	Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie	100	1807–2954
4	Patientinnen und Patienten, die nicht von Kontraindikationen (hypersensitiven Reaktionen) betroffen sind	99 ^a	1789–2924
5	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1	1576–2576

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit (bezogen auf das Jahr 2022)

Der pU schätzt als Ausgangsbasis eine Spanne für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit über 2 Wege:

Für die Untergrenze entnimmt der pU den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamtes [3] die Anzahlen der in den Berichtsjahren 2011 und 2019 erfassten Fälle vollstationär behandelter Patientinnen und

Patienten jeglichen Alters mit der Hauptdiagnose D57.0 (Sichelzellenanämie mit Krisen) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). In den Jahren 2011 und 2019 umfasste die Statistik Anzahlen von 834 und 1339 Fälle. Zudem verweist der pU auf eine Auswertung des deutschen Registers zur Sichelzellkrankheit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) [4]. Seiner Angabe nach konnten gemäß dieser Analyse 406 hinsichtlich dieses Merkmals auswertbaren Patientinnen und Patienten 283 Hospitalisierungen mit der Hauptdiagnose D57.0 gemäß ICD-10 innerhalb des 1. Jahres nach der Registrierung zugeordnet werden [4]. Auf dieser Grundlage geht der pU von 0,7 Hospitalisierungen wegen akuter Schmerzkrisen pro Person und Jahr aus. Dieses Verhältnis überträgt der pU auf die Anzahlen der vollstationär behandelten Fälle mit der Hauptdiagnose D57.0 gemäß ICD-10. Daraus resultiert für das Jahr 2011 eine geschätzte Anzahl von 1191 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit in Deutschland. Für das Jahr 2019 ergibt sich eine geschätzte Anzahl von 1913 Patientinnen und Patienten.

Zur Bestimmung der Obergrenze zieht der pU eine Analyse von Kunz et al. [5] heran, die auf den Daten aller Patientinnen und Patienten basiert, die in den Jahren von 2011 bis 2019 mindestens 1 vollständiges Jahr in der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) versichert waren. Zur Bestimmung der Anzahl von Versicherten mit Sichelzellkrankheit wurde darin eine mehrstufige Definition zugrunde gelegt auf Basis der folgenden Kriterien [5]:

- 1) Eine Diagnose mit den ICD-10-Codes D57.0 (Sichelzellenanämie mit Krisen), D57.1 (Sichelzellenanämie ohne Krisen) oder D57.2 (Sichelzellenstörung, doppelt heterozygote) wurde
 - a) durch eine / einen (pädiatrische[n]) Hämatologin / Hämatologen oder durch eine Krankenhausambulanz oder als Hauptdiagnose für eine Krankenhausaufnahme dokumentiert oder
 - b) durch 2 Ärztinnen / Ärzte jeglicher Fachrichtung (einschließlich Krankenhausdiagnosen) unabhängig voneinander gestellt.
- 2) Die unter 1) erfassten Versicherten wurden unter Ausschluss derjenigen, deren Diagnose ausschließlich von einer Ärztin bzw. einem Arzt mit nicht-hämatologischer Fachrichtung gestellt wurde, zur Analysepopulation zusammengefasst.

Zudem wurde innerhalb der Analyse der AOK [5] ein Korrekturfaktor eingesetzt, der eine Über- oder Unterrepräsentation von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit unter den AOK-Versicherten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ausgleichen sollte. Dieser Faktor ergab sich aus dem Verhältnis der Krankenhausaufnahmen mit einer der Hauptdiagnosen D57.0 oder D57.1 entsprechen den Daten des Statistischen Bundesamtes zu den entsprechenden Krankenhausaufnahmen auf Basis der AOK-Daten. In der Analyse resultierte für das Jahr 2011 unter Einbezug des Korrekturfaktors eine Anzahl von 2005 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit. Für das Jahr 2019 ergab sich eine entsprechende Anzahl von 3160 Patientinnen und Patienten.

Anschließend schreibt der pU die Unter- und Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit aus dem Jahr 2019 bis ins Jahr 2022 fort. Dazu stützt sich der pU auf die jeweilige Entwicklung vom Jahr 2011 bis zum Jahr 2019. Laut pU ergibt sich für die Untergrenze auf Grundlage der tiefgegliederten Krankenhausdiagnosedaten [3] dieses Zeitraums eine prozentuale Steigerung pro Jahr von 7,57 %. Für die Obergrenze ergibt sich in diesem Zeitraum laut pU auf Grundlage der Analyse von Kunz et al. [5] eine Steigerung pro Jahr von 7,20 %. Auf Grundlage dieser Angaben ermittelt der pU eine Anzahl von 2381 bis 3893 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit in Deutschland für das Jahr 2022.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit ab einem Alter von ≥ 12 Jahren

Auf Basis der vom pU in Schritt 1 zur Schätzung der Untergrenze herangezogenen Quelle (tiefgegliederte Krankenhausdiagnosedaten), leitet der pU einen Anteil für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 10 Jahren von 75,88 % für das Jahr 2019 ab [3]. Der pU bezieht Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 10 Jahren ein, da die Daten des Statistischen Bundesamts Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 10 und 14 Jahren in einer Altersgruppe zusammenfasst [3]. Er geht davon aus, dass der berechnete Anteil ebenfalls für das Jahr 2022 gilt. Der pU überträgt den Anteilswert sowohl auf die Unter- als auch die Obergrenze aus Schritt 1. Auf diese Weise nähert er sich der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit im Alter ab 12 Jahren an und quantifiziert diese mit einer Anzahl von 1807 bis 2954 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie

Der pU erläutert, dass keine belastbaren Zahlen für Deutschland zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie an allen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit vorliegen. Der pU nimmt daher einen Anteil von 100 % an. Demnach entspricht seine Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie der Spanne aus Schritt 2.

Schritt 4) Patientinnen und Patienten, die nicht von Kontraindikationen (hypersensitiven Reaktionen) betroffen sind

Der pU erläutert, dass laut Fachinformation [2] bei ca. 1 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer hypersensitive Reaktionen aufgetreten sind und zieht diesen Anteil von der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie (Schritt 3) ab. Demnach resultiert aus Schritt 4 eine Anzahl von 1789 bis 2924 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 88,1 % [6,7] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 1576 bis 2576 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch methodische Limitationen und Unsicherheitsfaktoren vor. Die Angabe des pU zur Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Die Angaben des pU zur Obergrenze liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die wesentlichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt:

Zu Schritt 1

Für die Untergrenze verwendet der pU Angaben zu vollstationär behandelten Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose D57.0 im Berichtsjahr 2019. Dies führt zunächst zu einer Unterschätzung, da der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose D57.0 einschließt und dabei weitere ICD-Codes der Sichelzellerkrankheit unberücksichtigt lässt. Bei der Analyse des GPOH-Registers Sichelzellerkrankheit [4] ist zu berücksichtigen, dass die Mehrzahl (ca. 63,2 %) der dort beobachteten Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Registrierung < 12 Jahre alt waren. Diese Altersgruppe ist nicht Bestandteil der Zielpopulation. Die Verwendung des Anteils von Patientinnen und Patienten mit stationären Aufenthalten auf Basis des GPOH-Registers Sichelzellerkrankheit [4] führt daher für die Untergrenze zu Unsicherheit, da der Anteil zur Hochrechnung von Patientinnen und Patienten mit der Hauptdiagnose D57.0 ab einem Alter von 12 Jahren angewendet wird. In der Publikation zur Analyse des GPOH-Registers Sichelzellerkrankheit [4] wird darauf hingewiesen, dass insbesondere bei Erwachsenen, die der stationären Betreuung bedürfen, die Sichelzellerkrankheit häufig als Nebendiagnose anstatt als Hauptdiagnose codiert wird. Dieser Aspekt – in Kombination mit der geringen Anzahl an Erwachsenen im herangezogenen Register (ca. 15,8 % mit Bezug auf den Zeitpunkt der Registrierung) [4] – führt daher tendenziell zu einer Unterschätzung der Untergrenze. Ferner wird in der Publikation [4] darauf hingewiesen, dass die ausgewerteten Daten vor allem von großen pädiatrischen Zentren stammen. Dies kann in einer Untererfassung von Patientinnen und Patienten mit leichteren Verläufen, die eher in kleineren Einrichtungen oder hausärztlich betreut werden, resultieren und führt zu weiterer Unsicherheit bei der Festlegung der Untergrenze. Der pU weist im Dossier bereits selbst auf diese Unsicherheiten hin. Mit Blick auf die tiefgegliederten Krankenhausdiagnosedaten des Statistischen Bundesamts ist außerdem anzumerken, dass neuere Daten für das Jahr 2020 vorliegen; diese beinhalten im Vergleich zu den Daten für 2019 eine geringere Anzahl von Fällen, die mit dem Code D57.0 erfasst wurden (1043 Fälle vs. 1339 Fälle) [3].

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

In der Publikation von Kunz et al. wird beschrieben, dass nicht auszuschließen ist, dass bei einigen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Fehldiagnose der Erkrankung vorliegt; darauf deutet der Publikation zufolge insbesondere die unerwartet hohe Anzahl von Patientinnen und Patienten im Alter ab 70 Jahren hin [5]. Zudem könnten aufgrund der mehrstufigen Definition der Erkrankung in der Analyse Patientinnen und Patienten, die von

einer Hausärztin oder einem Hausarzt im Berichtsjahr betreut wurden, nicht erfasst worden sein. Dies führt zu Unsicherheit innerhalb der Festlegung der Obergrenze.

Im Hinblick auf die vom pU für die Unter- und die Obergrenze veranschlagten jährlichen prozentualen Steigerungen (Untergrenze 7,57 %, Obergrenze 7,2 %) sind die folgenden Aspekte anzumerken:

- Bei den vom pU berechneten Steigerungen von 2011 bis 2019 handelt es sich um lineare Anstiege bezogen auf den jeweiligen Basiswert von 2011 (z. B. Berechnung für die Untergrenze: $[1339 - 834] \div 8 \div 834 \approx 7,57 \%$). Für die Schätzungen ab dem Jahr 2019 rechnet der pU jedoch mit jährlichen Wachstumsraten in dieser Höhe (z. B. Berechnung für die Untergrenze: $1913 \times 1,0757^3 \approx 2381$ Patientinnen und Patienten im Jahr 2022). Dies ist insbesondere für die Untergrenze im Sinne eines Minimalansatzes nicht nachvollziehbar.
- Es ist fraglich, ob sich der Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit aus den Jahren 2011 bis 2019 auch nach diesem Zeitraum fortgesetzt hat. Die Entwicklung der Fallzahlen in Deutschland war laut einer der vom pU vorgelegten Publikationen in dem genannten Zeitraum auch durch Zuwanderung aus Regionen mit erhöhter Prävalenz bedingt [5]. Gegen eine Fortsetzung des Anstiegs der Fallzahl ab dem Jahr 2019 spricht z. B., dass den tiefgegliederten Krankenhausdiagnosedaten des Statistischen Bundesamtes zufolge im Jahr 2020 eine geringere Anzahl mit dem Code D57.0 codiert wurde als im Jahr 2019 [3]. Vor diesem Hintergrund kann die Annahme eines prozentualen Anstiegs ab dem Jahr 2019 zumindest mit Blick auf die Untergrenze aus Schritt 1 zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten führen. Für die Obergrenze könnte jedoch die Annahme eines Anstiegs der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Sinne eines Maximalansatzes geeignet sein, um die Unsicherheit der Entwicklung der Fallzahl ab dem Jahr 2019 abzubilden.

Zu Schritt 2

Der Anteilswert von 75,88 % ist potenziell überschätzt, da dieser Anteilswert Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 10 Jahren miteinschließt. Diese Altersgruppe (10 bis 12 Jahre) ist nicht Bestandteil der Zielpopulation, da gemäß Fachinformation [2] Voxelotor für die Behandlung von Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen ist.

Zu Schritt 3

Der vom pU veranschlagte Anteil von 100 % der Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie an allen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit ist mit Unsicherheit behaftet. Der pU weist selbst darauf hin, dass der aufgrund mangelnder Daten angenommene Anteilswert für die Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie von 100 % zu einer Überschätzung führen könnte. Zumindest für die Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten erscheint die Annahme von 100 % aber im Sinne eines Maximalansatzes geeignet.

Zu Schritt 4

Der pU reduziert zur Berücksichtigung von Kontraindikationen in Schritt 4 die Anzahl der Patientinnen und Patienten um 1 %. Dieser Anteilswert bezieht sich auf erwartete Überempfindlichkeitsreaktionen aus klinischen Studien gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Voxelotor [2]. Solche Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile [2] werden üblicherweise nicht an dieser Stelle berücksichtigt, sondern stattdessen im Abschnitt des Moduls 3 zu den Versorgungsanteilen beschrieben (siehe Abschnitt 3.2.6).

Einordnung unter Berücksichtigung früherer Verfahren

In einem vorherigen Verfahren zu Crizanlizumab aus dem Jahr 2020 in einem verwandten Anwendungsgebiet (Indikation: Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen bei Patientinnen und Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankheit) wurde eine Anzahl von 386 bis 1689 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt [8-10]. Diese wurde als tendenziell unterschätzt bewertet [11]. Die im vorliegenden Dossier berechnete GKV-Zielpopulation von Voxelotor liegt über der für Crizanlizumab beschlossenen Anzahl [9,10], was vor dem Hintergrund der anderen Altersgrenze (im Alter ab 12 statt 16 Jahren) sowie der breiteren Indikation [12] nachvollziehbar ist.

Schritt 1 der Berechnung im Dossier zu Crizanlizumab (Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit im Alter ab 16 Jahren) [8,11] ist vergleichbar mit den Schritten 1 und 2 der Berechnung im vorliegenden Dossier. Die im damaligen Dossier für die genannte Patientengruppe berechnete Anzahl betrug 1169 bis 5114. Im Vergleich hierzu liegt im jetzt vorgelegten Dossier des pU die Spanne bei 1807 bis 2954.

- Die Untergrenze, die auf einer ähnlichen Datenbasis beruhte wie im vorliegenden Dossier, wurde als potenziell unterschätzt bewertet [11]. Im Unterschied zur vorliegenden Berechnung fand in der Berechnung der Zielpopulation von Crizanlizumab keine Extrapolation statt [8,11].
- Die trotz einer stärkeren Einschränkung der Altersgruppen höhere Obergrenze basierte auf einer anderen Vorgehensweise (Schätzung auf Grundlage der Anzahl der in Deutschland lebenden Migrantinnen und Migranten und den Allelfrequenzen für das Hämoglobin S in den Herkunftsländern [8,11]) als die Obergrenze in der vorliegenden Berechnung. Laut der damaligen Bewertung zu Crizanlizumab war die Obergrenze aufgrund von verschiedenen Limitationen mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Insgesamt rechnet der pU mit einem Anstieg der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit in Deutschland. Für seine Schätzung legt er die von ihm für das Jahr 2022 berechnete Unter- und Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit zugrunde (Untergrenze: 2381, Obergrenze: 3893) und wendet darauf die ermittelten jährlichen prozentualen Steigerungen (siehe Schritt 1 der Berechnung des pU) an.

Daraus resultiert laut pU ein Anstieg auf eine Anzahl von 3429 bis 5511 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung im Jahr 2027. Im Hinblick auf die vom pU für die Prognose verwendete jährliche Steigerung der Fallzahlen ist erneut auf die Kritikpunkte zu Schritt 1 hinzuweisen (siehe oben).

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

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

Voxelotor wird gemäß der Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid (HC) angewendet [2]. Für die Kosten von HC macht der pU in Modul 3 A keine Angaben.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Voxelotor entsprechen der Fachinformation [2]. Voxelotor wird täglich verabreicht. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das ganze Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach wird Voxelotor 1-mal täglich mit einer Dosis von 1500 mg (3 Tabletten, je 500 mg) verabreicht.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Voxelotor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2022 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation von Voxelotor [2] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Voxelotor Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 100 281,02 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind für die Monotherapie mit Voxelotor – abgesehen von einer rundungsbedingten Abweichung auf Basis der Anzahl der angesetzten Packungen – plausibel.

Für HC, den etwaigen Kombinationspartner von Voxelotor, macht der pU keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten (siehe Abschnitt 3.2).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass laut Fachinformation Voxelotor bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteil kontraindiziert ist [2]. Laut pU wurden Patientenpräferenzen im Anwendungsgebiet noch nicht erhoben. Die Behandlung von Voxelotor erfolgt dem pU zufolge grundsätzlich im ambulanten Bereich; lediglich im Fall einer Hospitalisierung käme eine stationäre Weiterbehandlung infrage.

Der pU nimmt keine Quantifizierung der Versorgungsanteile von Voxelotor vor. Es ist darauf hinzuweisen, dass er die Überempfindlichkeitsreaktionen im Rahmen seiner Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.1.2, Bewertung zu Schritt 4).

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Voxelotor wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid [2].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Voxelotor ^b	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankheit	1576–2576	Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es bestehen jedoch Unsicherheitsfaktoren. Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten ist in der Untergrenze in der GKV-Zielpopulation aufgrund von gegenläufigen Effekten in den einzelnen Schritten unsicher. Die Angaben des pU zur Obergrenze liegen in einer plausiblen Größenordnung.

a. Angabe des pU
b. Voxelotor wird gemäß der Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit HC angewendet [2].
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HC: Hydroxycarbamid; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Voxelotor ^b	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankheit	100 281,02	0	0	100 281,02	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten als Monotherapie sind – abgesehen von einer rundungsbedingten Abweichung auf Basis der Anzahl der angesetzten Packungen – plausibel. Für HC, den etwaigen Kombinationspartner von Voxelotor, macht der pU keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten.
<p>a. Angabe des pU b. Voxelotor wird gemäß der Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit HC angewendet [2]. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HC: Hydroxycarbamid; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Global Blood Therapeutics Netherlands. Oxbryta 500 mg Filmtabletten [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. Gesundheit / Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2022]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950.
4. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R et al. Sick cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(4): e28130. <https://dx.doi.org/10.1002/pbc.28130>.
5. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A et al. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10(19). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10194543>.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [online]. 2021. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2020 Deutschland [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
8. Novartis Pharma. Crizanlizumab (Adakveo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 16.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/614/#dossier>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Crizanlizumab (Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellkrankheit), [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7550/2021-05-20_AM-RL-XII_Crizanlizumab_D-591_TrG.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Crizanlizumab (Prävention vasookklusiver Krisen bei Sichelzellkrankheit), [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4844/2021-05-20_AM-RL-XII_Crizanlizumab_D-591_BAnz.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizanlizumab (Sichelzellerkrankheit) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-28_crizanlizumab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

12. European Medicines Agency. Oxbryta, voxelotor (2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl) methoxy)benzaldehyde); Orphan Maintenance Assessment Report [online]. 2022 [Zugriff: 12.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/oxbryta-epar-orphan-maintenance-assessment-report_.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?