

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankheit,
Monotherapie oder Kombination mit Hydroxycarbamid, ≥ 12
Jahre)

Vom 3. November 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voxelotor (Oxbryta) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	7
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	8
2.4	Therapiekosten	9
3.	Bürokratiekostenermittlung	11
4.	Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Voxelotor ist der 15. Mai 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Mai 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Voxelotor zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-20) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Voxelotor nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voxelotor (Oxbryta) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. November 2022):

- Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Voxelotor (mit oder ohne Hydroxycarbamid) wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie HOPE vorgelegt. In dieser dreiarmligen Studie wurde eine Behandlung mit Voxelotor in zwei verschiedenen Dosierungen (900 mg/Tag und 1500 mg/Tag) gegenüber einer Behandlung mit Placebo verglichen. Die Nutzenbewertung basiert auf dem Vergleich des Studienarms mit der zulassungskonformen Voxelotor-Dosierung von 1500 mg/Tag (Interventionsarm; N = 90) und dem Placebo-Studienarm (Vergleichsarm; N = 92).

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 65 Jahren mit Sichelzellerkrankung, die in den 12 Monaten vor Studieneinschluss mindestens eine vasookklusive Krise (VOCs) aufwiesen und deren Hämoglobin (Hb)-Wert zwischen 5,5 g/dl und 10,5 g/dl lag. Von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit mehr als zehn VOC innerhalb von 12 Monaten sowie Patientinnen und Patienten, die regelmäßige Erythrozytentransfusionen oder eine Erythrozytentransfusion während des Screenings benötigten. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 nach Begleitbehandlung mit HU (ja/nein), Region (Nordamerika/Europa/andere) und Alter (12 bis < 18 Jahre/18 bis 65 Jahre).

Eine Begleitbehandlung mit Hydroxycarbamid/Hydroxyurea (HU) war erlaubt, sofern vor Studienbeginn eine stabile Dosierung seit mindestens 90 Tagen vorlag. Eine HU-Therapie zu Baseline erhielten 58 (64 %) der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 58 (63 %) der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Hinsichtlich der Genotypen wiesen ca. 68 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 80 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm einen HbSS-Genotyp auf. Daneben wiesen ca. 20 % bzw. 8 % der Patienten im Interventionsarm einen HbS β 0-Thalassämie bzw. HbS β +Thalassämie Genotyp auf. Im Vergleichsarm betragen die entsprechenden Anteilswerte ca. 12 % bzw. 3 %.

Der Studienablauf gliederte sich in drei Phasen (Screening, Behandlung und Follow-up), wobei die Behandlungsphase 72 Wochen umfasste, an die sich ein 4-Wöchiges Follow-up anschloss.

Primärer Endpunkt der Studie war die Hb-Ansprechrates zu Woche 24, weitere Endpunkte wurden zu Symptomatik und erwünschten Ereignissen erhoben. Die Studie HOPE, die an insgesamt 60 Studienzentren vorwiegend in den USA, im Vereinigten Königreich, in Ägypten und der Türkei durchgeführt wurde, endete im Jahr 2019.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie HOPE nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst, wobei in beiden Studienarmen jeweils zwei Todesfälle deskriptiv berichtet wurden.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Vasookklusive Krisen (VOC)

Mit der Sichelzellkrankheit einhergehende vasookklusive Schmerzkrisen und weitere für die Patientinnen und Patienten spürbare vasookklusive Komplikationen werden als patientenrelevante Ereignisse betrachtet.

In der Studie HOPE war das Ereignis einer vasookklusiven Schmerzkrise definiert als:

- mittelstarke bis starke Schmerzen über eine Dauer von mindestens zwei Stunden
- keine andere Schmerzursache als ein vasookklusives Ereignis
- Notwendigkeit einer oralen oder parenteralen Einnahme von Opioiden, Ketorolac oder anderen Analgetika nach Anweisung oder nach Verordnung durch eine medizinische Fachkraft
- Eintrag in der Patientenakte, dass die Patientin/der Patient von einer Ärztin/einem Arzt innerhalb eines Werktags nach dem Ereignis gesehen wurde oder die Patientin/der Patient die Ärztin/den Arzt innerhalb eines Werktags nach dem Ereignis kontaktierte.

Alle vier Kriterien mussten zutreffen. Ein akutes Thoraxsyndrom (ATS) wurde in der Studie HOPE ebenfalls als vasookklusive Schmerzkrise gewertet (siehe auch nachfolgende Ausführungen zu dieser Einzelkomponente).

Es zeigt sich weder in der Analyse der „jährlichen Ereignisrate“ noch in der ergänzend dargestellten Analyse der „Zeit bis zur 1. VOC“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Übereinstimmung mit den Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren wird den aus VOC langfristig folgenden Endorganschäden ein hoher Stellenwert beigemessen. Aus den vorliegenden Daten der Studie HOPE können jedoch keine Schlussfolgerungen zu langfristig folgenden Endorganschäden getroffen werden.

ATS oder Pneumonie

Der Endpunkt „ATS oder Pneumonie“ war in der Studie HOPE definiert als ein durch die Prüffärztin/den Prüfarzt über Röntgen-Thorax-Aufnahme diagnostiziertes, neu aufgetretenes pulmonales Infiltrat, das mit Fieber und/oder respiratorischer Symptomatik einhergeht.

Das Auftreten eines ATS bzw. einer Pneumonie (umfasst PT „Pneumonie“ und PT „Pneumonie durch Mykoplasmen“) wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

Es zeigt sich weder in der Analyse der „jährlichen Ereignisrate“ noch in der ergänzend dargestellten Analyse der „Zeit bis zum 1. ATS oder Pneumonie“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Erythrozyten-Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ war in der Studie HOPE definiert als Anteil der Personen, die ab der Randomisierung bis Woche 72 nicht mit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden.

In Anwendungsgebieten, in denen Patientinnen und Patienten auf regelmäßige Erythrozyten-Transfusionen angewiesen sind, kann eine langfristige Vermeidung entsprechender Transfusionen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.

Gemäß den Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren sind Erythrozyten-Transfusion jedoch bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung nur in Ausnahmefällen zur Behandlung der mit der Sichelzellerkrankung einhergehenden Anämie angezeigt. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mit regelmäßigen Erythrozyten-Transfusionen (chronisch, prophylaktisch oder präventiv) behandelt werden, von einer Teilnahme an der Studie HOPE ausgeschlossen.

Der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand

In der Studie HOPE wurde der von den Patientinnen und Patienten berichtete Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst.

Die Rücklaufquoten liegen jedoch zu keinem Messzeitpunkt über 70 %, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse als nicht belastbar anzusehen ist. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand werden daher nicht zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität lässt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) gegenüber Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid) feststellen.

Lebensqualität

In der Studie HOPE wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Die vorliegende Bewertung basiert bezüglich der unerwünschten Ereignisse (UE) auf den Ergebnissen ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen („Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)), „Priapismus“ (PT) sowie „Osteonekrose“ (PT)).

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei ca. 90 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei ca. 90 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Weitere relevante Sicherheitsereignisse

Im Detail zeigt sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die mit einer Inzidenz $> 5\%$ in einem Studienarm aufgetreten sind, allein zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bei der Systemorganklasse (SOC) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) gegenüber Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid).

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich somit insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) und Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid).

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Voxelotor als Monotherapie in Kombination mit Hydroxycarbamid zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, liegen die Ergebnisse der Studie HOPE vor. In der im Jahr 2019 abgeschlossenen Studie wurde Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) gegenüber Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid) verglichen.

Zum Gesamtüberleben wurden zwei Todesfälle in jedem Studienarm deskriptiv berichtet, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) dokumentiert wurden. Effektschätzungen liegen nicht vor, sodass die vorliegenden Daten keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ermöglichen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Auftreten von vaso-okklusiven Krisen (VOC) und akuten Thoraxsyndromen (ATS) oder Pneumonien vor. Dabei zeigt sich weder für VOC noch für ATS oder Pneumonien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie HOPE keine Daten erhoben.

Auch bei den Nebenwirkungen liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) und Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid) vor.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als nicht quantifizierbarer ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie HOPE.

Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen insgesamt gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Oxbryta mit dem Wirkstoff Voxelotor. Oxbryta wurde als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„Oxbryta wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie HOPE vorgelegt, in der Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) mit Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid) verglichen wurde.

Zum Gesamtüberleben wurden zwei Todesfälle in jedem Studienarm deskriptiv berichtet.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Auftreten von vaso-okklusiven Krisen (VOC) und akuten Thoraxsyndromen (ATS) oder Pneumonien vor. Dabei zeigt sich weder für VOC noch für ATS oder Pneumonien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie HOPE keine Daten erhoben.

Bei den Nebenwirkungen liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) und Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid) vor.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die Angaben zur Untergrenze der Patientinnen und Patienten werden aufgrund von gegenläufigen Effekten in den einzelnen Rechenschritten als unsicher erachtet. Bei den Angaben zur Obergrenze wird davon ausgegangen, dass diese in einer plausiblen Größenordnung liegen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Oxbryta (Wirkstoff: Voxelotor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Voxelotor soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Voxelotor	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ggf. zzgl.				
Hydroxycarbamid	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße eines 12 – jährigen Kindes: 1,56 m, durchschnittliches Körpergewicht: 47,1 kg ; durchschnittliche Körpergröße eines Erwachsenen ab 18 Jahren: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,44 m² bzw. 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)²

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Für Hydroxycarbamid wird eine Spanne von 15 mg/ kg KG bis 30 mg/kg KG herangezogen. Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Voxelotor	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	365	1 095 x 500 mg
ggf. zzgl.					
Hydroxycarbamid	15 mg/ kg = 706,5 mg ³ -	706,5 mg	7 x 100 mg	365	2 555 x 100 mg
	30 mg/kg = 2 310 mg ⁴	2 310 mg	2 x 1 000 mg + 3 x 100 mg	365	730 x 1 000 mg + 1 095 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Voxelotor 500 mg	90 FTA	8 739,65 €	1,77 €	495,83 €	8 242,05 €

³ Minimale Dosierung auf Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichts eines 12 – jährigen Kindes berechnet.

⁴ Maximale Dosierung auf Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen ab 18 Jahren berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Hydroxycarbamid 1 000 mg	30 FTA	447,48 €	1,77 €	24,15 €	421,56 €
Hydroxycarbamid 100 mg	60 FTA	98,52 €	1,77 €	4,83 €	91,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 13. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Voxelotor beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. August 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 26. September 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 12. Oktober 2022 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	20. September 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Oktober 2022 18. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken