

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voxelotor (Oxbryta®)

Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Modul 3 A

Hämolytische Anämie infolge Sichelzellerkrankheit

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 15.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.1.1 Genetik.....	10
3.2.1.2 Pathophysiologie.....	11
3.2.1.2.1 Hämoglobin und HbS-Polymerisation.....	11
3.2.1.2.2 Hämolyse.....	13
3.2.1.2.3 Vasookklusion.....	14
3.2.1.3 Diagnose.....	15
3.2.1.4 Klinisches Bild: Krankheitsverlauf, Komplikationen und Komorbiditäten.....	15
3.2.1.4.1 Anämie.....	16
3.2.1.4.2 Organkomplikationen.....	16
3.2.1.4.3 Spleno- und Hepatobiliäre Komplikationen.....	18
3.2.1.4.4 Urogenitale Komplikationen.....	18
3.2.1.4.5 Fatigue.....	19
3.2.1.4.6 Ulzera.....	19
3.2.1.4.7 Schmerzen.....	19
3.2.1.4.8 Fieber.....	20
3.2.1.4.9 Weitere Komplikationen der Sichelzellkrankheit.....	20
3.2.1.5 Krankheitslast.....	20
3.2.1.5.1 Mortalität.....	20
3.2.1.5.2 Morbidität.....	21
3.2.1.5.3 Lebensqualität.....	22
3.2.1.6 Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten.....	22
3.2.1.7 Leitlinien.....	22
3.2.1.8 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.2.1 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten.....	23
3.2.2.2 Transfusionen.....	24
3.2.2.3 Stammzelltransplantation.....	25
3.2.2.4 Ungedeckter therapeutischer Bedarf.....	26
3.2.2.5 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Voxelotor.....	27

3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.3.1	Prävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland.....	31
3.2.3.2	Geburtenprävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland	34
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1	Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2	Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3	Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	54
3.3.5	Angaben zu Jahrestherapiekosten	56
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	58
3.3.8	Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	59
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	64
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	65
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	66
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	68
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	68
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	69
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl Personen und Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland.....	29
Tabelle 3-2: Schätzung der Prävalenzrate der Sichelzellerkrankung in Deutschland im Jahr 2019.....	32
Tabelle 3-3: Steigerung der Diagnosen vom Jahr 2011 bis zum Jahr 2019.....	32
Tabelle 3-4: Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland in den Jahren 2020-2022.....	33
Tabelle 3-5: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland in den nächsten fünf Jahren.....	35
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die für eine Therapie mit Voxelotor in Frage kommen.....	37
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	50
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	51
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	56
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken.....	66
Tabelle 3-18: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	66
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	69

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Mechanismus der HbS-Polymerisation und Sichelzellbildung (6).....	11
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Voxelotor (modifiziert nach Metcalf <i>et al.</i> , 2017 (8)) und HbS-Polymerisation als Ausgangspunkt der Kaskade der Sichelzellpathologie (angepasst nach Saunthararajah, 2019 (9)).	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATS	Akutes Thorax-Syndrom
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g/dL	Gramm pro Deziliter
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Sichelzellohämoglobin
HbSC	Hämoglobin-SC-Krankheit
HbSS	Homozygote Sichelzellerkrankheit
HbSβ ⁺	HbSβ ⁺ -Thalassämie
HbSβ ⁰	HbSβ ⁰ -Thalassämie
HLA	Humane-Leukozyten-Antigene
HC	Hydroxycarbamid
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
HU	Hydroxyurea
ICD	International Classification of Diseases
ICSR	Individual Case Safety Report
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
SZT	Stammzelltransplantation
VerfO	Verfahrensordnung
VOC	Vasookklusive Krise (vaso-occlusive crisis)
ZNS	Zentralnervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Voxelotor (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).

Voxelotor hat als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2) am 18.11.2016 den Status eines Orphan Drug (EU/3/14/1219) erhalten (3). Dieser ist am 17.12.2021 erneuert worden (4, 5). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel Verfahrensordnung (VerfO) G-BA ist der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (6).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 11.08.2021 mit der Vorgangsnummer 2021-B-173 stattgefunden (7). Die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie war nicht Gegenstand der Beratung, da für Voxelotor als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens die Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erforderlich ist. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt. Gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel VerfO G-BA ist der Abschnitt 3.1 nicht auszufüllen (6).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht auszufüllen gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (6).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Nicht auszufüllen gemäß Abs. 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (6).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta® 500 mg Filmtabletten: Stand der Information 02/2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; 1999 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=NL>.
3. European Medicines Agency. EMA/686000/2016: Public summary of opinion on orphan designation 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde for the treatment of sickle cell disease. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1769-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-2-hydroxy-6-2-1-isopropyl-1h-pyrazol-5_en.pdf.
4. European Medicines Agency. Sponsor's report on the maintenance of designation criteria at the time of MA or type II variation application for a designated orphan medicinal product (scientific part): EMA/OD/0000074918; 2021.
5. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report: Oxbryta, voxelotor (2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde) Treatment of sickle cell disease EU/3/16/1769; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/oxbryta-epar-orphan-maintenance-assessment-report_.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 23.03.2022; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsordnung 2021-B-173; 2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Voxelotor 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 (1).

Mit Voxelotor (GBT440) steht die erste und einzige Behandlung zur Verfügung, die beim pathologischen Erstereignis des Krankheitsgeschehens, der Hemmung der Hämoglobin S(HbS)-Polymerisation ansetzt und somit kausal die Ausbildung der Sichelzellerkrankung verhindert (2). Voxelotor reduziert so die Hämolyse und sorgt für einen raschen und anhaltenden Anstieg des Hb-Wertes. So kann es zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes kommen (3).

In den folgenden Kapiteln findet sich eine Übersicht über die Sichelzellerkrankung (engl. Sickle Cell Disease), einer komplexen, progredienten, chronischen, vererbten Erkrankung mit verschiedenen akuten und chronischen Komplikationen, die zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität und einer stark beeinträchtigten Lebensqualität führen kann (4).

3.2.1.1 Genetik

Die Sichelzellerkrankung ist eine progressive, komplexe, lebensbedrohliche Systemerkrankung, die im Säuglingsalter beginnt und ein Sammelbegriff für autosomal-rezessiv vererbte, korpuskuläre Hämoglobinopathien. Ursache der Sichelzellerkrankung ist eine Punktmutation im Codon 6 im *HBB*-Gen, das für die β -Kette des Hb kodiert und auf Chromosom 11p15.5 lokalisiert ist (4, 5). Diese Mutation, die zum Austausch der Aminosäure Glutaminsäure gegen Valin führt, resultiert allein oder in Kombination mit weiteren β -Globin-Mutationen in der Expression eines veränderten Hämoglobins (HbS) anstelle des physiologischen, adulten Hämoglobins A (HbA) (Abbildung 1). Der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin liegt bei einer Sichelzellerkrankung bei über 50 %. Die Sichelzellerkrankung manifestiert sich in der Regel im Säuglingsalter während des Wechsels vom fetalen Hämoglobin (HbF) zum HbA (2, 4).

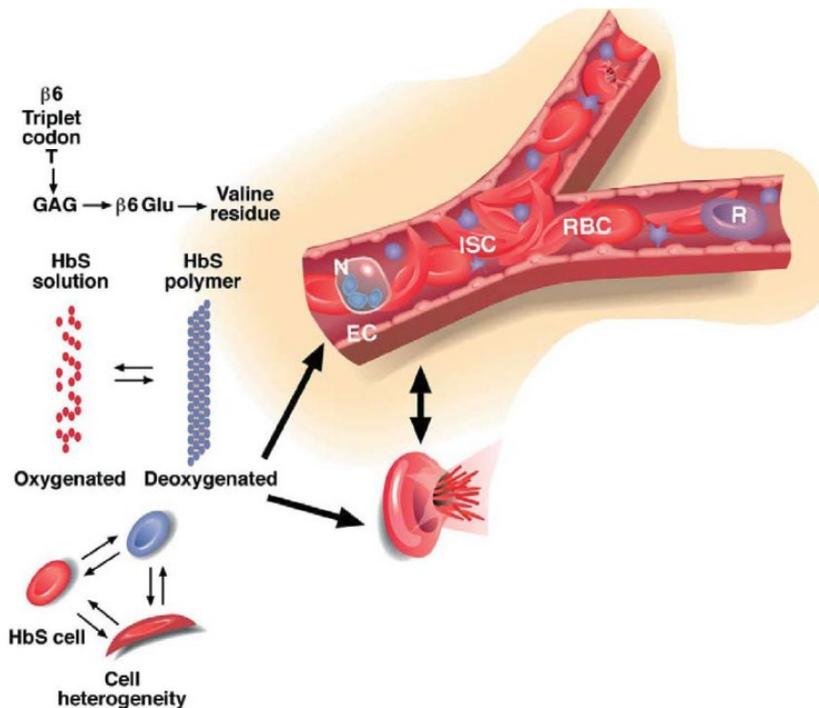


Abbildung 1: Mechanismus der HbS-Polymerisation und Sichelzellbildung (6).

Abkürzungen: EC: Endothelzelle; GAG: Guanin-Adenin-Guanin; Glu: Glutamin; HbS: Sichelzellohämoglobin; ISC: Irreversible Sichelzelle; N: Neutrophiler Granulozyt; R: Retikulozyt; RBC: Erythrozyt

Bei der homozygoten Sichelzellkrankheit, der häufigsten Form, sind beide Allele durch die Sichelzellmutation betroffen (HbSS). Heterozygote Sichelzellkrankheit-Phänotypen sind die kombiniert heterozygoten HbS β^+ -Thalassämien (HbS β^+ -Thalassämie bzw. HbS β^0 -Thalassämie), die HbSC-Krankheit und andere seltene Formen. Bei der HbS β^+ -Thalassämie führt eine weitere Mutation im zweiten *HBB*-Allel dazu, dass deutlich weniger β -Globinketten produziert werden. Eine β -Null-Mutation hingegen, die keine β -Globinproduktion erlaubt und in Kombination mit einem *HBB-S*-Allel die HbS β^0 -Thalassämie verursacht, ist phänotypisch der HbSS sehr ähnlich. Bei der HbSC-Krankheit liegt eine zweite Mutation vor, die zum Austausch der Aminosäure Glutamin gegen Lysin und somit zu einer HbC-Strukturvariante des Hb führt. Die Formen der Sichelzellkrankheit mit einem schweren Krankheitsverlauf sind die homozygote HbSS und die HbS β^0 -Thalassämie (4).

3.2.1.2 Pathophysiologie

3.2.1.2.1 Hämoglobin und HbS-Polymerisation

Hämoglobine bestehen aus vier Untereinheiten und sind in den roten Blutzellen, zu denen die noch unreifen Retikulozyten und die reifen Erythrozyten zählen, für den Sauerstofftransport verantwortlich. Je nach Entwicklungsstadium werden bestimmte Globinproteine synthetisiert, und verschiedene tetramere Kombinationen führen zu unterschiedlichen Hämoglobin-Typen (embryonales Hämoglobin, fetales Hämoglobin oder adultes Hämoglobin). Physiologisches Haupthämoglobin gesunder Erwachsener ist das adulte Hämoglobin, das aus zwei α -Ketten und zwei β -Ketten besteht (4).

Gesunde, reife Erythrozyten sind bikonkave, scheibenförmige Zellen ohne Organellen, die stark verformbar und hochflexibel sind. Diese Eigenschaften sind wesentlich für die biologische Funktion der Erythrozyten (7).

Das pathophysiologische Erstereignis der Sichelzellerkrankung stellt die Polymerisation von desoxygeniertem HbS zu langen, bündelförmigen Ketten dar, die zu einer Formveränderung der Erythrozyten, der charakteristischen Bildung von Sichelzellen führt (Abbildung 1) (6).

HbS hat im Vergleich zu HbA eine verringerte Sauerstoffaffinität, was die Bildung von desoxygeniertem HbS und damit die HbS-Polymerisation beschleunigt und in Folge die Sauerstoffaffinität weiter reduziert. Zudem steigt die HbS-Polymerisationsrate exponentiell mit der HbS-Konzentration in den Erythrozyten. Besonders in hypoxischen Geweben und bei geringer Sauerstoffsättigung kommt es vermehrt zur HbS-Polymerisation (Abbildung 2). Sie führt zur Schädigung der Erythrozytenmembran und ihrer Funktion. Die resultierende, gestörte Kation-Homöostase führt zu einer Dehydratation der Erythrozyten (8, 9).

Die Polymerisation ist der Ausgangspunkt einer Kaskade von Ereignissen, die durch Hämolyse und Gefäßverschlüsse (Vasookklusion) zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Gewebes (Gewebehypoxie) führt. Schmerzen sowie andere akute Symptome und im Laufe der Zeit Multiorganschäden, die zu einem frühen Tod führen können, sind die Folgen (4) (Abbildung 2).

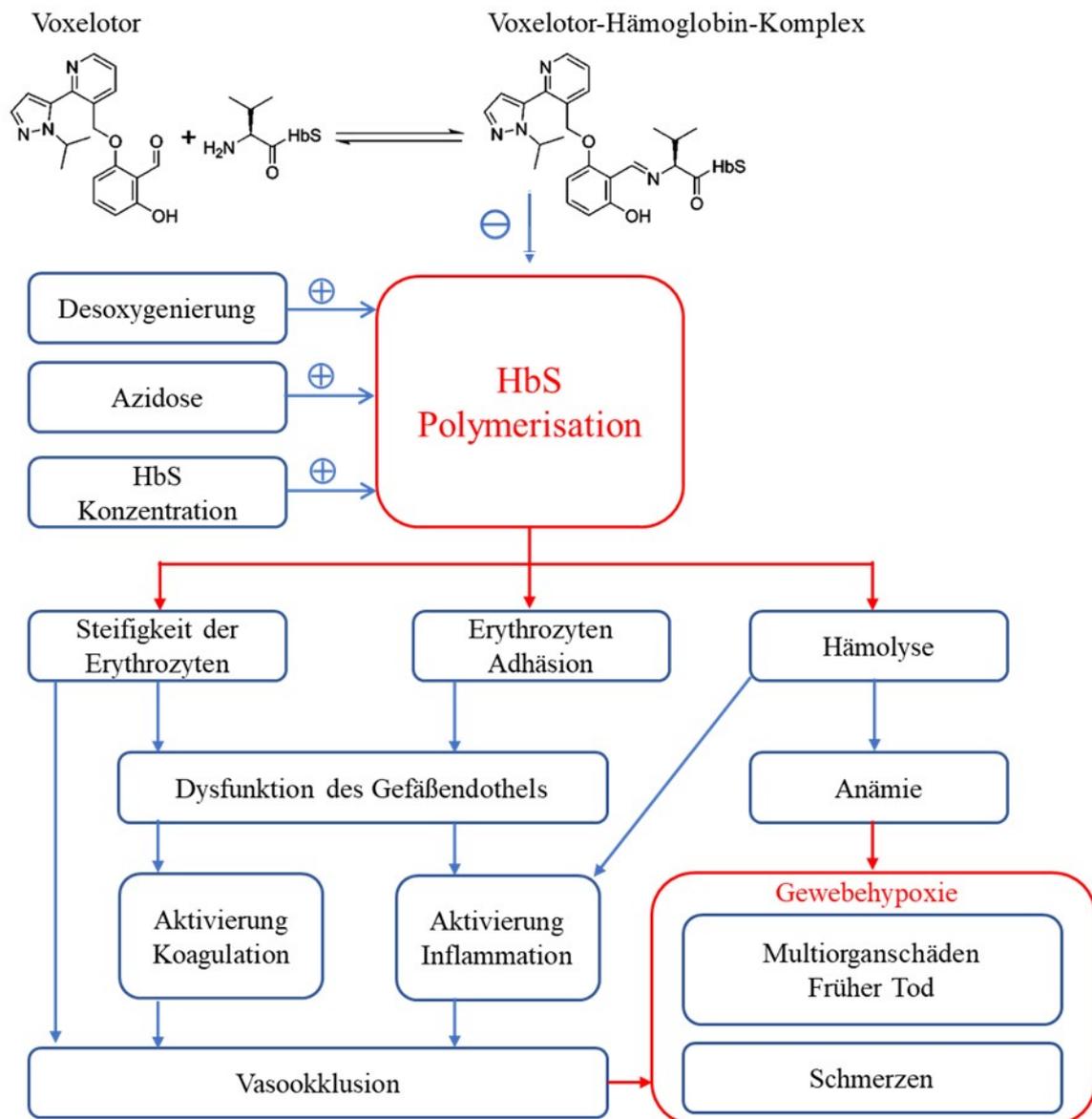


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Voxelotor (modifiziert nach Metcalf *et al.*, 2017 (8)) und HbS-Polymerisation als Ausgangspunkt der Kaskade der Sichelzellopathologie (angepasst nach Saunthararajah, 2019 (9)).

Die Folgen der Hämolyse und des Gefäßverschlusses werden im Folgenden näher beschrieben.

3.2.1.2.2 Hämolyse

Im Vergleich zu gesunden Erythrozyten haben die Sichelzellen durch Membrandeformationen und Dehydratation eine geringere Verformbarkeit, Elastizität und zudem eine veränderte Adhäsion an Neutrophile, Thrombozyten und Endothelzellen (Abbildung 2). Die Lebensspanne der Sichelzellen ist bis zu 75 % reduziert, so dass es zu einem verfrühten Zerfall der Sichelzellen, der sogenannten Hämolyse, kommt (2, 4). Durch die Hämolyse werden intrazelluläre Bestandteile der Erythrozyten wie freies Hb und Häm ins Plasma freigesetzt.

Folgen sind eine Dysfunktion des Gefäßendothels und inflammatorische Prozesse (4, 10) (Abbildung 2).

Dysfunktion des Gefäßendothels

Bei der Hämolyse freigesetztes Hb im Plasma fördert nicht nur oxidativen Stress insbesondere für Blutgefäße und Blutzellen, sondern reagiert auch mit Stickstoffmonoxid (NO) und führt so zu einer verringerten Bioverfügbarkeit von NO. Dies begünstigt die Vasokonstriktion und das vaskuläre Remodeling (4).

Inflammatorische Prozesse

Entzündungsprozesse werden unter anderem durch bei Gewebeschädigung freigesetzte sogenannte endogene Strukturmodelle (DAMP, damage associated molecular pattern), zu denen Hb und Häm zählen, getriggert. In der Folge kommt es zur Freisetzung inflammatorischer Chemokine und Zytokine sowie zur Aktivierung von Zellen wie Thrombozyten, Leukozyten und Endothelzellen. Gleichzeitig fördern diese Prozesse durch die Ausbildung von Adhäsionsmolekülen auch die Vasookklusion (4, 10–13).

Die Hämolyse und ihre Folgeerscheinungen halten auch bei einer nur gering ausgeprägten Krankheitsaktivität an und führen zu einem schleichenden Fortschreiten der Organschäden (11).

3.2.1.2.3 Vasookklusion

Vasookklusion bedeutet die Verstopfung von Blutgefäßen. Sie ist ein häufiges Merkmal der Sichelzellerkrankung und wird durch sichelförmige Erythrozyten, Adhäsion und Hämolyse verursacht, die wiederum auf die HbS-Polymerisation zurückzuführen sind. Die HbS-Polymerisation wird besonders in Geweben mit hohem Sauerstoffbedarf gefördert, so dass es zu einer Beeinträchtigung des Blutflusses in diesen Geweben kommen kann (11, 14).

Der vorherrschende Mechanismus der Gefäßverstopfung bei der Sichelzellerkrankung ist der vorübergehende Verschluss kleiner Blutgefäße (Mikrovaskulatur). Dies führt zu Ischämie-Reperfusionsschäden in den betroffenen Organen, die zu Infarkten, d. h. Gewebetod, und Entzündungen führen können (4, 11, 15).

Auch die großen Blutgefäße (Makrovaskulatur) können betroffen sein, insbesondere durch Prozesse wie Intimahyperplasie (Verdickung der Gefäßwände), Thrombose und Fettembolisation im Knochenmark, die zu den klinischen Komplikationen der Sichelzellerkrankung beitragen (16).

Gefäßverschlüsse, die zu Ischämie, d. h. eingeschränkter Blutzufuhr führen, stellen die vorherrschende Pathophysiologie dar, die für vasookklusive Krisen (VOC) sowie für andere Komplikationen der Sichelzellerkrankung wie den ischämischen Schlaganfall verantwortlich ist (4, 17, 18).

Zusammenfassend können die beschriebenen pathologischen Vorgänge zur Verstopfung kleinerer Blutgefäße und damit zu Vasookklusion und einer Unterversorgung von Geweben mit

Sauerstoff und von Organen führen. Folge der Mikrozirkulationsstörungen können die Entstehung von Blutgerinnseln, Bluthochdruck und ischämische Ereignisse sowie Organinfarkte sein (2, 10–13).

3.2.1.3 Diagnose

Primärdiagnostik

Mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 20.11.2020 wurde das Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen in das erweiterte Neugeborenen-Screening aufgenommen (19). Durch die Früherkennung besteht die Möglichkeit, dass die erkrankten Kinder eine adäquate, frühzeitige medizinische Versorgung erhalten, und dass die Eltern geschult werden, lebensbedrohliche Komplikationen zu erkennen und im Bedarfsfall ärztliche Hilfe aufzusuchen (20, 21).

Die Diagnose der Sichelzellerkrankung und die Differenzierung nach Genotypen erfolgt durch ein Blutbild und eine Hämoglobinanalyse mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatografie (HPLC). In der Regel ist zur genauen Definition des Genotyps eine molekulargenetische Untersuchung durch Sequenzierung der β -Globin-Gene indiziert. Das Neugeborenen-Screening sieht eine Probennahme zwischen der 36. und der 72. Lebensstunde vor und bei positivem Befund eine gesicherte Diagnose zwischen dem 28. und 90. Lebensstag. Bis zum 90. Lebensstag sollen präventive Maßnahmen wie eine orale Penicillinprophylaxe, Impfungen und das Anlegen eines Notfallausweises durch einen Kinderhämatologen mit Sichelzellerkrankung-Erfahrung eingeleitet werden (20, 21).

Eine genetische Beratung sollte Patienten mit Sichelzellerkrankung, deren Angehörigen und Trägern der Sichelzellerkrankung nach der Diagnosestellung angeboten werden (20). Das deutsche Gendiagnostikgesetz (GenDG) hat für genetische Untersuchungen mit Aufklärung und Beratung Auflagen festgelegt (22).

Diagnostik im Verlauf der Erkrankung

Laut Leitlinien sollen Patienten mit Sichelzellerkrankung regelmäßig in einem spezialisierten Zentrum untersucht werden. Zusätzlich sollten den Patienten dem Alter entsprechende Gespräche über die Erkrankung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen wie z.B. der Familienplanung angeboten werden (20, 21).

3.2.1.4 Klinisches Bild: Krankheitsverlauf, Komplikationen und Komorbiditäten

Die Sichelzellerkrankung ist eine progressive, komplexe Systemerkrankung, die im Säuglingsalter beginnt. Während die hämolytische Anämie die Patienten ihr ganzes Leben lang begleitet und anfallsweise auftretende VOC häufig sind, sind weitere Symptome für bestimmte Lebensphasen typisch (4). So ist der Verlauf bei Kindern durch akute Komplikationen, wie z.B. das Hand-Fuß-Syndrom, das akute Thorax-Syndrom (ATS), rezidivierende Schmerzkrisen, Zentralnervensystem-(ZNS)-Infarkte, Girdle-Syndrom, Milzsequestration oder Pneumokokken-Sepsis und -Meningitis geprägt. Bei Erwachsenen kommen neben den akuten Komplikationen chronische Organschäden wie z.B. chronische Glomerulonephritis/Sklerose und Nierenversagen, chronische pulmonale Insuffizienz mit pulmonaler Hypertonie,

Osteopenie/Osteoporose, Unterschenkel-Ulzera, Thromboembolien oder stumme ZNS-Infarkte zum Tragen (20, 21).

3.2.1.4.1 Anämie

Akute Anämie

Laut Leitlinie sollte nach einer Ursache für eine akute Anämie gesucht werden, wenn es zum Abfall eines zuvor stabilen Hb-Gehalts um mehr als 1 g/dL kommt, sich die Retikulozytenzahl mehr als halbiert, sich das mittlere Erythrozytenvolumen signifikant verändert oder Milz- oder Lebergröße zunehmen und dabei gleichzeitig der Hb-Wert fällt. Die empfohlenen Therapien richten sich nach der Differentialdiagnose akuter symptomatischer Anämien (20, 21).

Chronische hämolytische Anämie

Die chronische hämolytische Anämie zählt zu den Hauptmanifestationen der Sichelzellerkrankung und beeinflusst entscheidend das Krankheitsbild (20, 21). Sie führt zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung von Gewebe und Organen, die zum Organinfarkt und schließlich Endorganversagen und frühem Tod führen kann (11). Zudem geht man davon aus, dass es als Folge einer chronischen Anämie im Knochenmark zu einer stressinduzierten Retikulozytose und Freisetzung unreifer Erythrozyten und Retikulozyten kommt, wodurch sekundäre Prozesse, die zu VOC führen, initiiert werden (11).

Das Ausmaß der chronischen Anämie kann interindividuell stark variieren. Einige Patienten mit Sichelzellerkrankung sind an ihren individuellen Hb-Gehalt adaptiert und selbst Patienten mit einem Hb-Wert von nur 6 g/dL können symptomarm leben (20). Eine symptomfreie Anämie stellt keine Indikation zur Transfusion dar. Weder bei Symptomarmut noch bei Symptomfreiheit kann aber vor dem Hintergrund einer starken Anämie auf einen komplikationsfreien Verlauf der Sichelzellerkrankung geschlossen werden (20). Beide führen zu einem schleichenden Fortschreiten der Organschäden und damit zu erhöhter Morbidität und Mortalität (11). Andere Patienten zeigen sehr viel früher Symptome und sind regelmäßig transfusionspflichtig (20). Laut Leitlinien wäre die Gabe von Hydroxycarbamid die einzige Intervention zur Reduktion der hämolytischen Aktivität und zur dauerhaften Erhöhung des Hb-Gehalts ohne Transfusion um im Durchschnitt 0,6 g/dL (20), eine Zulassung für diese Indikation liegt aber nicht vor (23).

3.2.1.4.2 Organkomplikationen

Kardiopulmonale Komplikationen

Akutes Thoraxsyndrom

Laut Leitlinie ist das ATS als ein neu aufgetretenes pulmonales Infiltrat definiert, das mit mindestens einem klinischen Symptom auftreten muss (Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, Abfall des steady-state- SpO_2 um 2 %, arterieller Sauerstoff-Partialdruck < 60 mm Hg, Tachypnoe, interkostale Einziehungen, Nasenflügeln oder Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, thorakale Schmerzen, Husten, Giemen oder Rasselgeräusche). Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ist auch jede Lungenentzündung als ATS zu werten (20).

Das ATS ist nach der akuten Schmerzkrise die häufigste Akutkomplikation der Sichelzellerkrankung (4, 20). Auslöser des ATS können Infektionen wie eine atypische bakterielle Pneumonie insbesondere bei Kindern oder Fettembolien, überwiegend bei Erwachsenen, sein (20). Aufgrund möglicher Komplikationen eines ATS wie einem Pulmonalinfarkt oder Multiorganversagen sind eine frühzeitige klinische Diagnose, ein rechtzeitiger Therapiebeginn und eine Überwachung wichtig (20, 21).

Die Therapie des ATS wird durch den zeitlichen Verlauf und die Schwere bestimmt. Bei einem schwergradigen ATS sollte eine Austauschtransfusion eingeleitet werden, ggf. mit assistierter oder invasiver Beatmung (20).

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung entwickelt sich ein Zustand der permanenten Volumenüberladung des Herzens. Diese führt zu einer Vergrößerung und strukturellen Änderung der Herzkammern und zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens (20). Die überwiegende Belastung der linken Herzkammer ist in der Regel nicht mit einer relevanten systolischen Dysfunktion verbunden. Deren Auftreten kann aber ein Indikator für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sein (20, 24, 25). Häufiger hingegen wird eine diastolische Dysfunktion beobachtet, deren Ursache nicht final geklärt ist (20).

Eine Studie mit 73 US-amerikanischen Patienten im Alter von 2-18 Jahren zeigte, dass 31 Patienten eine linksventrikuläre Dilatation und 11 eine linksventrikuläre Hypertrophie hatten. Es wird vermutet, dass das Fortschreiten der linksventrikulären Hypertrophie mit dem Alter schließlich zu einer klinisch relevanten diastolischen Dysfunktion bei Erwachsenen führt (26), die sich bei ca. 18 % der Erwachsenen mit Sichelzellerkrankung findet (27, 28).

Weitere kardiopulmonale Komplikationen sind das systemische Fettembolisationssyndrom, Herzinfarkt, ein relativer arterieller Hypertonus, sekundäre Herzeisenüberladung, Herzrhythmusstörungen und pulmonale Hypertonie (11, 20). Sichelzellerkrankung-Patienten mit pulmonaler Hypertonie können unter Müdigkeit, eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, zunehmenden Anzeichen von Dyspnoe bei Anstrengung, Brustschmerzen, Schwindel und Synkopen leiden (29).

Zerebrovaskuläre Komplikationen

Die zerebrovaskulären Komplikationen sind oft irreversibel und betreffen sowohl Kinder als auch Erwachsene (11, 13). Progressive Veränderungen intrakranieller Gefäße wie Stenosen oder Hyperkoagulabilität sind die Ursache für Ischämie-Perfusionsschäden, die zu Schlaganfällen und hämorrhagischen Ereignissen führen (20). Insbesondere bei Kindern im Alter von zwei bis neun Jahren liegt eine hohe Inzidenz von Schlaganfällen vor (11). Zu den Faktoren, die das Risiko für einen Schlaganfall erhöhen, zählen vorangegangene Infarkte, frühere ATS, Bluthochdruck und Meningitis (20). Darüber hinaus werden auch stumme Infarkte beschrieben, die neurokognitive Dysfunktionen zur Folge haben können (11). Zerebrovaskuläre Komplikationen sind mit typischen akuten Symptomen wie motorischen Ausfällen, Hemiparese, Sprachstörung oder chronischen Symptomen wie einer kognitiven Beeinträchtigung verbunden (4, 11).

Die Therapie zerebrovaskulärer Ereignisse orientiert sich an anerkannten Richtlinien und umfasst akute Maßnahmen wie eine sofortige partielle Austauschtransfusion oder neurochirurgische Eingriffe bei Aneurysmen-Blutungen (20). Aufgrund des hohen Rezidivrisikos ist ein akuter Schlaganfall eine Indikation für eine Stammzelltransplantation (SZT). Regelmäßige Transfusionsprogramme mit einem Ziel-HbS < 30 % sind die einzige evidenzbasierte Maßnahme zur Vermeidung eines Rezidivs. Eine Kombination dieser Maßnahme mit Hydroxycarbamid sollte erwogen werden (20, 21).

3.2.1.4.3 Spleno- und Hepatobiliäre Komplikationen

Milzkomplikationen

Milzkomplikationen sind von besonderer Bedeutung, da VOC schon sehr früh zu Milzinfarkten führen können. Bereits im Kleinkindesalter können sie mit einem Funktionsverlust und nachfolgend einer Atrophie der Milz verbunden sein (20). Ein Verlust der Milzfunktion ist mit einem erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Infektionen wie einer Pneumokokken-, Meningokokken- oder *Hämophilus influenza*-Infektion verbunden. Die Einhaltung der STIKO-Impfempfehlungen und eine gezielte Prophylaxe können das Risiko von Milzkomplikationen reduzieren (20). Eine lebensbedrohliche Komplikation der Sichelzellerkrankung ist die akute Milzsequestration, die eine sofortige Transfusion und nach mindestens zweimaligem Auftreten eine Splenektomie erfordert. Regelmäßige Milzpalpationen dienen der Kontrolle der Größe der Milz (20, 21).

Hepatobiliäre Komplikationen

Hepatobiliäre Komplikationen können die Folge von chronischer Hämolyse, Mikrozirkulationsstörungen oder Transfusionstherapie sein (20). Die chronische Hämolyse bedingt eine Hyperbilirubinämie. Mit zunehmendem Alter kommt es zur Bildung von Gallensteinen (Cholelithiasis), die bei einem symptomatischen Verlauf zu einer Cholezystektomie führen können (20). Zu den weiteren Komplikationen zählen eine Lebersequestrationskrise, intrahepatische Cholestase, Hepatitis B Infektionen oder eine Lebersiderose (20).

3.2.1.4.4 Urogenitale Komplikationen

Nieren- und Harnwegskomplikationen

Nierenkomplikationen treten schon sehr früh im Verlauf einer Sichelzellerkrankung auf, wobei Nierenversagen zu den häufigsten chronischen Organveränderungen gehört (20, 21). Die Therapie orientiert sich an der Differentialdiagnose und kann Transfusionsprogramme, Angiotensin-Conversionsenzym (ACE)-Hemmung, Gabe von Hydroxycarbamid sowie Verhaltenstherapie umfassen (20, 21).

Priapismus

Männliche Patienten mit Sichelzellerkrankung erleben im Jugend- und Erwachsenenalter häufig einen Priapismus, der mit Schmerzen einhergehen kann. Geeignete Behandlungsmaßnahmen sind Harnlassen, orale Analgetika und Wärme/warmes Bad (20). Der prolongierte Priapismus mit einer Dauer von mehr als drei Stunden ist aufgrund der Schmerzhaftigkeit und der Gefahr

von erektiler Dysfunktion und Potenzverlust ein Notfall. Zu den therapeutischen Maßnahmen zählen die Gabe eines Sympathomimetikums (Etilefrin), parenterale Analgetika (Opioide), Flüssigkeitszufuhr und gegebenenfalls Blasenkatheter und Sauerstoff-Vorlage (20). Besonders schwere Fälle können eine urologische Intervention in Form einer Punktion erfordern (20).

3.2.1.4.5 Fatigue

Die Sichelzellerkrankung beeinträchtigt die körperliche Leistungsfähigkeit und die Patienten können aufgrund der hämolytischen Anämie unter chronischer Fatigue leiden (30). Jugendliche und Erwachsene mit Sichelzellerkrankung berichteten im Allgemeinen über ein höheres Maß an Fatigue und ein geringeres Maß an Energie im Vergleich zu Menschen ohne diese Erkrankung (30, 31). Fatigue war das am häufigsten berichtete Symptom in der SWAY-Studie (International Sickle Cell World Assessment Survey). 65 % der Patienten gaben an daran im letzten Monat gelitten zu haben. 67 % der betroffenen Patienten stuften die Fatigue als „schwer“ bis „am schlimmsten vorstellbar“ ein (30).

3.2.1.4.6 Ulzera

Ulzera des Unterschenkels (Unterschenkelgeschwüre) basieren wahrscheinlich auf einer lokalen Hypoxie wegen Mikrozirkulationsstörungen. Sie treten typischerweise zwischen dem 10. und 50. Lebensjahr bevorzugt bei Männern auf. In der Frühphase dominieren Hautdefekte, im Verlauf treten zusätzlich Hyperpigmentation und Lymphknotenschwellungen auf. Fast alle Ulzera weisen außerdem eine bakterielle Infektion auf. Es gibt keine spezifische Behandlung. Neben verschiedenen topischen Therapien und Transfusionen werden Hydroxycarbamid und geeignete Antibiotika eingesetzt (20, 21).

3.2.1.4.7 Schmerzen

Akute Schmerzen

Eine akute Schmerzkrisis ist definiert als mindestens zwei Stunden lang andauernde Schmerzen in den Extremitäten, im Bauch, Rücken, Brustkorb oder Kopfbereich, für die es keine alternative Erklärung als die Sichelzellerkrankung gibt (20, 21).

Schmerzen sind in allen Altersklassen eines der häufigsten Symptome der Sichelzellerkrankung und können verschiedene Ursachen, wie z.B. VOC, haben (20). Die Schmerzen während einer VOC treten am häufigsten in den Extremitäten, im Rücken oder in der Brust auf und können mehrere Tage oder Wochen andauern (32). Während dieser Schmerzepisoden kommt es zur Schädigung des minderdurchbluteten Gewebes sowie ischämischen Reperfusionsschäden. Hiervon können alle Gewebe betroffen sein (11, 20).

Kann ein Patient seine Schmerzen nicht durch Selbstmedikation mit oralen Opioiden oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zu Hause bewältigen, ist häufig eine stationäre Therapie angezeigt. Im Krankenhaus kann die Schmerztherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis der Messung der Schmerzintensität auf dem WHO-Schema mit Analgetika und, zusätzlich bei schweren Schmerzen, mit intravenös appliziertem Morphin basieren. Dies kann um Atemtherapie, Entspannungstechniken und kognitive Verhaltenstherapie ergänzt werden.

Sollte eine Schmerzkrisen nicht beherrschbar sein, ist eine partielle Austauschtransfusion indiziert (20, 21).

Chronische Schmerzen

Während chronische Schmerzen bei Kindern vergleichsweise selten sind, nimmt ihre Bedeutung mit zunehmendem Patientenalter kontinuierlich zu. Chronische Schmerzen, die länger als drei Monate anhalten, werden bei Erwachsenen mit Sichelzellerkrankung häufig beobachtet (4, 21). Kann ein auslösender Faktor wie z.B. Ulzera des Unterschenkels, für die keine spezifische Therapie zur Verfügung steht oder eine aseptische Nekrose gefunden werden, sollte dieser beseitigt werden. Handelt es sich um chronische Schmerzen mit einer neuropathischen Komponente, muss diese entsprechend behandelt werden. Das häufige Erleben akuter, oft insuffizient behandelter Schmerzepisoden kann bei Patienten zur Entwicklung chronischer Schmerzsyndrome führen (20, 21).

3.2.1.4.8 Fieber

Fieber bei Patienten mit Sichelzellerkrankung tritt in Zusammenhang mit Infektionen und anderen Komplikationen der Sichelzellerkrankung auf, wie z.B. dem ATS, Cholezystitis oder Milzinfarkt (20, 21). Zum Schutz vor Infektionen dienen entsprechende Prophylaxen, und alle von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlenen Impfungen sollten durchgeführt werden (21). Auch bei gewöhnlichen Infekten ist Vorsicht geboten, da diese bei Patienten mit Sichelzellerkrankung oft schwerer verlaufen als bei Patienten ohne Sichelzellerkrankung und VOC auslösen können. Beim Auftreten von Fieber ist eine stationäre Behandlung gerechtfertigt. Die empfohlenen Therapien richten sich nach der Differentialdiagnose (20, 21).

3.2.1.4.9 Weitere Komplikationen der Sichelzellerkrankung

Das Skelettsystem ist ein weiteres Organsystem, das häufig von der Sichelzellerkrankung betroffen ist (20, 21). Akute Anfälle von Knochenischämie während einer VOC können in schweren Fällen eine Nekrose des Knochenmarks zur Folge haben (11). Eine Osteomyelitis wird wahrscheinlich durch eine Sekundärinfektion hervorgerufen und kann eine antibiotische Therapie erfordern. Des Weiteren kann Osteoporose zu Veränderungen des Skelettsystems führen (20, 21).

Traumata im Bereich des Auges erfordern eine Vorstellung beim Arzt, um drohende Komplikationen wie die Entstehung eines Glaukoms, einer proliferativen Retinopathie und einer Netzhautablösung frühzeitig zu erkennen und geeignete Behandlungen einzuleiten (20).

3.2.1.5 Krankheitslast

3.2.1.5.1 Mortalität

Auch wenn sich die Überlebenschancen in den letzten 50 Jahren verbessert haben, ist die Lebenserwartung von Menschen mit Sichelzellerkrankung im Vergleich zur Gesamtbevölkerung deutlich verkürzt. Man geht davon aus, dass Sichelzellerkrankung die Lebenserwartung selbst bei bester medizinischer Versorgung um etwa 30 Jahre verringert (17). Das erhöhte Risiko für die frühzeitige Sterblichkeit ist zu einem großen Teil auf die Entwicklung multipler

Endorganschäden zurückzuführen (3, 4, 33). Aktuelle Daten aus den USA zeigen, dass die meisten Patienten mit Sichelzellerkrankung vor dem 55. Lebensjahr sterben (Spanne: 44,6-54 Jahre) (34, 35). In Ländern mit geringem Einkommen ist aufgrund begrenzter Ressourcen die Lebenserwartung deutlich niedriger (36, 37). Auf dem afrikanischen Kontinent ist insbesondere die Kindersterblichkeit hoch. So werden Schätzungen zufolge mehr als 50 % der Patienten mit Sichelzellerkrankung nicht älter als fünf Jahre. Die hohe Mortalität ist insbesondere auf ein erhöhtes Infektionsrisiko zurückzuführen (38, 39). In Deutschland starben in den Jahren 2012-2014 42 Patienten mit Sichelzellerkrankung, die im Krankenhaus behandelt wurden (Diagnosen D57.0, D57.1, D57.2 oder D57.8), davon sieben jünger als fünf Jahre und 29 älter als 30 Jahre (40).

Zerebrovaskuläre Schäden und Schlaganfälle sind die Haupttodesursache bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (4). Bis zu 30 % der Kleinkinder erleiden akute Sequestrationsereignisse, die eine der Hauptursachen für Kindersterblichkeit sind (4). Die akute Milzsequestration ist eine akut lebensbedrohliche Komplikation der Sichelzellerkrankung und gilt als zweithäufigste Todesursache von Patienten mit Sichelzellerkrankung in der ersten Lebensdekade (20).

Kardiopulmonale Komplikationen und chronische Niereninsuffizienz machen ca. 30 % der Todesursachen bei Sichelzellerkrankung aus, wobei lebensbedrohliche kardiale Komplikationen häufiger bei Erwachsenen sind (20, 21, 41, 42). Die Schwere eines ATS nimmt mit zunehmendem Alter zu und ist bei Erwachsenen in mehr als 10 % der Fälle fatal (4, 21, 43).

Außerdem sind sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere von VOC mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (41, 44). Untersuchungen zeigten, dass bei Personen mit mehr als drei Krankenhausaufenthalten wegen einer VOC innerhalb eines Jahres ein erhöhtes Risiko frühzeitig zu versterben, bestand (45, 46).

3.2.1.5.2 Morbidität

Die Morbidität von Patienten mit Sichelzellerkrankung ist hoch und beruht unter anderem auf den Folgen der chronischen hämolytischen Anämie und den VOC (4, 20).

Untersuchungen des Konsortiums Sichelzellerkrankung der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) schlossen 439 Patienten mit Sichelzellerkrankung ohne Altersbeschränkungen aus 22 Zentren in Deutschland ein. Zum Zeitpunkt des Einschlusses hatten mehr als zwei Drittel der Patienten bereits mindestens eine VOC erlebt, die einen Krankenhausaufenthalt erforderte, mehr als ein Viertel hatte ein ATS erlitten. Die Ereignisse waren bei Patienten mit HbSC niedriger als bei HbSS. Schlaganfall und Sepsis wurden von 4,2 % bzw. 3,2 % aller Patienten angegeben. Im ersten Jahr der Beobachtung wurden 201 (48,4 %) von 415 auswertbaren Registerpatienten mit Sichelzellerkrankung stationär behandelt, 20 (10,2 %) von 196 auswertbaren Patienten benötigten eine Intensivbehandlung. Der häufigste Grund für den Krankenhausaufenthalt waren akute Schmerzen (154 von 413 Patienten, 37,3 %), gefolgt von einem ATS. Diese Zahlen änderten sich im zweiten und dritten Jahr der Nachbeobachtung nicht. Im Durchschnitt wurden die Patienten 0,7 Mal pro Jahr wegen Schmerzen eingewiesen (Spanne 0-20). Dokumentierte Krankenhauseinweisungen wegen Schmerzkrisen mit der Hauptdiagnose ICD-Code D57.0 machten im Jahr 2017 22,3 % der

1.269 Krankenhauseinweisungen bei 283 von 406 Patienten während des ersten Nachbeobachtungsjahres aus (47).

3.2.1.5.3 Lebensqualität

Progrediente, lebenslange Komplikationen und eine hohe Morbidität, einschließlich Multisystem- und Endorganschäden haben erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit Sichelzellerkrankung erheblich reduziert und wird niedriger eingeschätzt als bei Patienten mit Krebs (4). Symptome der Sichelzellerkrankung wirken sich spezifisch auf die Fähigkeit aus, alltägliche Aktivitäten auszuführen und beeinflussen so die Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellerkrankung und ihren Betreuern. Ursache hierfür sind Auswirkungen der Erkrankung auf die körperliche und geistige Gesundheit, das soziale sowie Arbeits- und Schulleben (48–51). Negative Auswirkungen der Sichelzellerkrankung auf das tägliche Leben und Aktivitäten der Betroffenen wie z.B. durch Fatigue können durch körperliche Manifestationen wie Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen und eingeschränkte kognitive Funktionen bei einigen Patienten noch verschlimmert werden (31, 52, 53). Eine US-amerikanische Studie hat gezeigt, dass auch Betreuende in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt sein können, insbesondere durch mit der Pflege verbundenen Stress, Ängste und sozioökonomische Schwierigkeiten (54).

Ergebnisse der weltweit in 16 Ländern, darunter auch in Deutschland, durchgeführten internationalen Sichelzeller-Umfrage (SWAY-Studie, N = 2.145, Alter durchschnittlich 24,7 Jahre (SD 13,1)) zeigten, dass die Sichelzellerkrankung einen negativen Einfluss auf Emotionen (60 % der Patienten), schulische Leistungen (51 % der Patienten) sowie Arbeitsstunden (53 % der Patienten) hat. Depressionen und Angstzustände wurden von 39 % bzw. 38 % der Patienten berichtet. Die Verbesserung der Lebensqualität ist das am häufigsten, von 55 % der Patienten genannte Behandlungsziel (30).

3.2.1.6 Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Es sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bekannt (4, 11). Während die chronische hämolytische Anämie die Patienten ihr ganzes Leben lang begleitet und anfallsweise auftretende VOC häufig auftreten, sind weitere Symptome für bestimmte Lebensphasen typisch (4).

3.2.1.7 Leitlinien

Die deutsche AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankung“ der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 2. Auflage, Stand: 02. Juli 2020, ist für Kinder und Jugendliche (20), die Leitlinie „Sichelzellerkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Stand: März 2021, für Erwachsene ausgelegt (21). Die US-amerikanische American Society of Hematology (ASH) sieht für Patienten mit Sichelzellerkrankung, denen es ansonsten nicht schlecht geht, keine Notwendigkeit, wegen der COVID-19-Pandemie oder einer aktuellen Infektion ihre aktuellen Therapien, einschließlich Voxelotor und Crizanlizumab, zu ändern. Patienten mit symptomatisch niedrigen Hämoglobin-Ausgangswerten oder Patienten, die aufgrund von Alloantikörpern schwer zu transfundieren sind, können einen Therapiebeginn mit Voxelotor in Erwägung ziehen (55).

3.2.1.8 Zusammenfassende Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Voxelotor zur Behandlung der hämolytischen Anämie umfasst Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Sichelzellerkrankung ist eine progressive, komplexe, vererbte Systemerkrankung, die im Säuglingsalter beginnt. Sie schreitet kontinuierlich fort und ist mit einer hohen Morbidität und frühen Sterblichkeit assoziiert. Die Auswirkungen der Krankheit betreffen alle Bereiche des Lebens der Patienten und ihrer Angehörigen und können diese lebenslang vor Herausforderungen stellen. Das Krankheitsbild von Jugendlichen und Erwachsenen wird von akuten Komplikationen und der Zunahme von chronischen Organschäden bestimmt. Die hämolytische Anämie gehört zu den Hauptmanifestationen der Sichelzellerkrankung, beeinflusst entscheidend das Krankheitsgeschehen und ist ursächlich eng mit der primären Pathophysiologie der Sichelzellerkrankung, der Bildung von Sichelzellen, assoziiert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Therapie der Sichelzellerkrankung basiert auf den drei Säulen medikamentöse Behandlung, Transfusionen und SZT (4, 20, 21). Diese Therapieoptionen werden ergänzt durch Basismaßnahmen zur Lebensführung (z.B. Sport- und Ernährungsprogramme) und intensive Patienten- und Elternschulungen. Eine weitere sehr wichtige Strategie zur Vermeidung von Komplikationen der Sichelzellerkrankung ist die Infektionsprophylaxe durch Impfungen und die Penicillinprophylaxe bei Kindern (20, 21).

3.2.2.1 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Optionen zur medikamentösen Therapie der Sichelzellerkrankung sind begrenzt und für die Therapie der hämolytischen Anämie infolge Sichelzellerkrankung gibt es bis auf Voxelotor keine zugelassene medikamentöse Therapie (20, 21).

Hydroxycarbamid

Hydroxycarbamid (HC, auch: Hydroxyurea (HU)) ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zwei Jahren zur Prävention wiederkehrender VOC und ATS (20). Die Indikationserweiterung zur Anwendung bei schwerer chronischer Anämie hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) 2021 mangels Evidenz abgelehnt (23, 56). Aufgrund seiner Wirkungsweise ist HC ein Zytostatikum, das auch bei hämatologischen Neoplasien angewandt wird. Laut Leitlinien soll bei Kindern mit Sichelzellerkrankung ab zwei Jahren, evtl. auch früher, eine Behandlung mit HC erwogen werden (20). Eine Behandlung mit HC kann jedoch mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden sein, so dass die Adhärenz eine Herausforderung darstellt (57, 58). Die Substanz ist potenziell karzinogen, teratogen und genotoxisch. Zu den

Nebenwirkungen zählen Myelosuppression, erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen, Ulzera von Haut und Schleimhaut sowie Azoospermie, die zu Kinderlosigkeit führen kann (20).

Laut einer systematischen Recherche der COCHRANE Gesellschaft gibt es Evidenz, dass HC die Häufigkeit von Schmerzepisoden und anderen akuten Komplikationen bei Erwachsenen und Kindern mit HbSS verringern und lebensbedrohliche neurologische Komplikationen der Sichelzellkrankheit mit dem Risiko eines primären Schlaganfalls durch Aufrechterhaltung des zerebralen Blutflusses reduzieren kann (59). Der langfristige Nutzen von HC, insbesondere bei der Vorbeugung chronischer Komplikationen der Sichelzellkrankheit, ist jedoch noch unzureichend belegt. Auch über die langfristigen Risiken von HC, einschließlich seiner Auswirkungen auf Fruchtbarkeit und Fortpflanzung, liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor (59).

Crizanlizumab

Crizanlizumab (Adakveo®) ist seit Oktober 2020 zur Prävention wiederkehrender VOC bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit zugelassen und seit dem 01.12.2020 in Deutschland verfügbar. Es kann als Zusatztherapie zu Hydroxyurea/Hydroxycarbamid (HU/HC) gegeben werden oder als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Anwendung von HU/HC nicht geeignet oder unzureichend ist (60). Crizanlizumab hat keinen Einfluss auf die HbS-Polymerisation, sondern wirkt als Adhäsionshemmer, indem es durch die spezifische Bindung an das Antigen P-Selektin die multizellulären Interaktionen zwischen aktivierten Endothelzellen, Thrombozyten, Sichelzellen und Leukozyten blockiert und so die Entstehung von VOC verhindern bzw. reduzieren kann (14, 60).

Analgetika

Die orale oder parenterale Gabe von Analgetika (Opioide und Nicht-Opioid-Analgetika) dient der rein symptomatischen Behandlung von Schmerzen im Rahmen von Schmerzkrisen und bei verschiedenen Organkomplikationen (20, 21). Die analgetische Behandlung von Schmerzen hat keinen Einfluss auf den Verlauf einer Schmerzkrise und auch nicht auf mögliche Folgekomplikationen (61). Analgetika sind in Kombination mit anderen Interventionen (z.B. HC, Transfusion) oft Teil einer multimodalen Schmerztherapie (4). Der Einsatz von NSAR und Opioiden ist jedoch oft mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden, vor allem bei chronischer Anwendung. Außerdem besteht bei Opioiden das Risiko einer Opiatabhängigkeit (20, 61, 62).

3.2.2.2 Transfusionen

Transfusionen sollten nur bei bestimmten akuten, langfristigen und Notfall-Indikationen erfolgen (20, 21). Man muss zwischen einer „einfachen Transfusion“ und einer Austauschtransfusion unterscheiden, die unterschiedliche Zielsetzungen verfolgen.

Eine einfache Transfusion dient dem Anheben des Hb-Wertes. Sie verbessert über eine Erhöhung der Sauerstoffkapazität des Blutes die Gewebeoxygenierung. Der Hb-Wert sollte dabei nicht auf Normalwerte angehoben werden, da dies zu einem Hyperviskositätssyndrom

führen kann. Einfache Transfusionen sind z.B. bei symptomatischen Anämien, bei einem leichtgradigen ATS und progredienten Endorganschäden indiziert (20, 21).

Austauschtransfusionen werden zur Reduktion von HbS angewendet. Sie können zum einen die Sauerstoffkapazität des Blutes verbessern und zum anderen den HbS-Anteil nicht nur relativ zum HbA-Anteil, sondern auch absolut absenken und so ohne Erhöhung der Viskosität das Risiko für vasookklusive Komplikationen herabsetzen. Austauschtransfusionen sind z.B. bei Multiorganversagen, schwerer Sepsis oder einem schwergradigen ATS indiziert. Die Hauptindikation für ein chronisches Transfusionsprogramm bei Sichelzellerkrankung ist die primäre und sekundäre Schlaganfall-Prophylaxe (20, 21). Laut einer COCHRANE Recherche gibt es eine moderate Evidenz dafür, dass bei Kindern mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko, die noch keine Langzeittransfusion erhalten haben, die Langzeittransfusion von Erythrozyten das Schlaganfallrisiko verringern kann (63).

Transfusionen sind mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Hierzu zählen unter anderem die folgenden Komplikationen, die weitere, spezifische therapeutische Schritte erfordern (4, 20, 21, 64, 65):

- Eisenüberladung der Leber: Diese kann sich im Rahmen regelmäßiger Transfusionen oder sporadisch über die Jahre verteilt nach 10-20 Transfusionen entwickeln und ist aufgrund der durch chronische Inflammation erhöhten Serumferritin-Werte nur schwer über den Ferritin-Wert nachweisbar. Der Nachweis kann mit Hilfe der MRT erfolgen. Die Eisenelimination erfolgt in der Regel durch Chelattherapie (66).
- Übertragung von Infektionen (z.B. Hepatitis B, C oder HIV): Die Abklärung transfusionsbedingter Infektionen zählt zur Routinediagnostik und sollte einmal pro Jahr serologisch erfolgen.
- Alloimmunisierung: Diese kann schon nach wenigen Transfusionen bei 20-80 % der Patienten mit Sichelzellerkrankung auftreten und sollte vermieden werden, da sie zu einer schwerwiegenden, oft lebensbedrohlichen Hämolyse führt.
- Hämolytische Transfusionsreaktion: Sinkt der Hb-Wert bei transfundierten Patienten innerhalb weniger Tage nach der Transfusion unter den Wert vor der Transfusion ab, muss das lebensbedrohliche Krankheitsbild der verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion in Betracht gezogen werden. Diese tritt vor allem bei bereits alloimmunisierten Patienten auf. Sie ist durch die Zerstörung der transfundierten und der eigenen Erythrozyten charakterisiert.

Vor allem Austauschtransfusionen sind mit einem hohen personellen, materiellen und finanziellen Aufwand verbunden (4, 20, 21).

3.2.2.3 Stammzelltransplantation

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) ist der bisher einzige kurative Therapieansatz und sollte bei symptomatischen Patienten in Betracht gezogen werden, wenn es

im Hinblick auf die HLA-Identität einen passenden Familienspender gibt (4, 67). Bei Vorhandensein eines HLA-identen Familienspenders sollte die HSZT so früh wie möglich durchgeführt werden (20). Für die meisten Patienten gibt es jedoch keinen passenden Familienspender. Der experimentelle Einsatz erweiterter Spenderpools (haplo-identischer Spender, nicht verwandte HLA-identen Spender) kann die Heilungswahrscheinlichkeit erhöhen, birgt aber auch ein erhöhtes Risiko für eine Graft-versus-Host-Reaktion und Mortalität (4). Aussagen zum potenziellen Nutzen in Bezug auf das Langzeitüberleben gegenüber dem Mortalitätsrisiko durch transplantationsbedingte Komplikationen und das potenzielle Risiko einer schweren Graft-versus-Host-Erkrankung sind abzuwägen und lassen sich aktuell nur auf Basis von Beobachtungsstudien treffen. Vergleichende randomisiert kontrollierte Studien liegen nicht vor (68). HSZT werden nur in spezialisierten Zentren durchgeführt (21). Insgesamt wird die HSZT selten durchgeführt. Einer Publikation zufolge wurden zwischen 1986 und 2017 europaweit 736 Patienten mit Sichelzellerkrankung einer HSZT mit HLA-identischem Geschwisterkind unterzogen (69).

3.2.2.4 Ungedeckter therapeutischer Bedarf

Das europäische Konsensdokument betont, dass trotz der verbesserten Lebenschancen von Kindern mit Sichelzellerkrankung die Gesamt-Überlebenskurven unverändert sind, was auf eine hohe Sterblichkeit bei jungen Erwachsenen hinweist und die Notwendigkeit von lebensverlängernden Behandlungen betont (67).

Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA hat am 17.12.2021 im Rahmen der Beantragung der Zulassung den Orphan Drug Status von Voxelotor vom 06.10.2016 verlängert (70, 71). Obwohl es zwei zugelassene Wirkstoffe gibt (Medikamentennamen: Siklos, Xromi und Adakveo), und Überschneidungen in der Zielpopulation zu erwarten sind, geht die EMA davon aus, dass die Zielpopulation für Voxelotor breiter ist, da dieses nicht *per se* an das Auftreten von vasookklusiven Krisen geknüpft ist. Darüber hinaus ist die Krankheit trotz mehrerer derzeit verfügbarer Medikamente bei vielen Patienten nicht ausreichend kontrolliert, und es besteht nach wie vor ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Behandlungen („*Therefore, it is considered that there is a certain degree of overlap between the target populations of Oxbryta and currently authorized products. However, the voxelotor-eligible population is still deemed to be broader, as administration is not linked per se to vaso-occlusive events. Furthermore, despite several currently available, the disease is in many patients not sufficiently controlled and there is still an unmet medical need for new treatments.*“). Das COMP kam zu dem Schluss, dass es nach der Feststellung des bedeutenden Nutzens von Voxelotor keine zugelassene, zufriedenstellende Behandlungsalternative gibt, die die Patientengruppe für die Voxelotor zugelassen ist, abdeckt (70, 71).

Die hämolytische Anämie, die ihre Ursache in den primären pathologischen Prozessen der Sichelzellerkrankung hat, beeinflusst ganz entscheidend das Krankheitsgeschehen. Dieses ist geprägt von den beschriebenen Langzeitfolgen wie Organkomplikationen, -infarkten und schließlich Endorganversagen, zerebrovaskulären Ereignissen, Schmerzkrisen, reduzierter

Lebensqualität und frühzeitiger Sterblichkeit (4, 11). Die chronische Anämie ist mit schwerwiegenderen klinischen Ergebnissen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung assoziiert (3).

Es gibt bislang jedoch keine Therapie, die spezifisch zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei Sichelzellerkrankung zugelassen ist. Die Gabe von HC wäre die einzige Intervention zur Reduktion der hämolytischen Aktivität und dauerhaften Erhöhung des Hb-Wertes ohne Transfusion (20), jedoch hat die EMA die Indikationserweiterung zur Anwendung bei schwerer chronischer Anämie 2021 mangels Evidenz abgelehnt (23). Gentherapeutische Ansätze, bei denen versucht wird, mit einem viralen Vektor, ein funktionsfähiges β -Globin Gen in Stammzellen einzuschleusen, oder mittels Gen-Editierung (CRISPR/Cas9) die HbF-Produktion zu steigern, befinden sich noch in der Phase der klinischen Entwicklung (72, 73).

Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem spezifisch wirksamen und sicheren Medikament, das die Schwere und Häufigkeit der hämolytischen Anämie verhindern und so die Prognose und Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellerkrankung verbessern kann.

3.2.2.5 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Voxelotor

Voxelotor ist der erste zugelassene Inhibitor der HbS-Polymerisation. Voxelotor bindet reversibel an Hb, stabilisiert den sauerstoffhaltigen Hämoglobinzustand und verhindert so die HbS-Polymerisation, indem es die Affinität des Hb für Sauerstoff erhöht. Voxelotor kann so die Sichelbildung der roten Blutkörperchen hemmen, die Verformbarkeit der roten Blutkörperchen verbessern und die Viskosität des Vollbluts verringern, was zur Verminderung von Anämie und Hämolyse beiträgt (2, 8, 74).

Hb ist ein objektives Maß für Anämie, das den Schweregrad und den klinischen Verlauf der Sichelzellerkrankung widerspiegelt, und zudem ein Indikator für die Hämolyse. Ein Anstieg des Hb-Wertes um > 1 g/dL ist, basierend auf der folgend zusammengefassten Evidenz, klinisch relevant:

- Die Hb-Änderung um > 1 g/dL ist von ähnlicher Größenordnung wie der Effekt einer therapeutischen Einheit einer Bluttransfusion, die zur Behandlung einer symptomatischen Anämie indiziert ist (75, 76). Bei einem Abfall der Sauerstoffsättigung > 2 % und/oder des Hb-Wertes > 1 g/dL sollte unverzüglich eine Einfachtransfusion (Ziel-Hb-Wert 10,0 g/dL) veranlasst werden (66).
- Die prospektive Studie „Cooperative Study of Sickle Cell Disease“ (CSSCD) zeigte, dass die chronische Anämie der stärkste unabhängige Risikofaktor für Schlaganfall war. In einer multivariaten Analyse bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ohne Vorgeschichte eines Schlaganfalls/einer transitorischen ischämischen Attacke betrug das relative Risiko pro 1 g/dL Hb-Abnahme [RR] 1,85 [95 %-KI 1,32; 2,59] für ischämischen Schlaganfall [$p < 0,001$] und 1,61 [95 %-KI 1,11; 2,35] für hämorrhagischen Schlaganfall [$p < 0,013$] (77).

- Eine Längsschnittanalyse von 16.754 Patienten mit Sichelzellerkrankung zeigte einen Zusammenhang zwischen höheren Hb-Werten und einem geringeren Risiko für Endorganschäden und Schlaganfall (78).
- Ein niedriger Hb-Wert bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ist mit einem höheren Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen, Albuminurie, erhöhten systolischen Druck und Mortalität verbunden. Eine Meta-Analyse mit insgesamt 41 Studien, im Zeitraum von 1998-2019 publiziert, zeigte, dass die Erhöhung des Hb-Wertes um mindestens 1 g/dL das Risiko eines Schlaganfalls um bis zu 41 %, einer Albuminurie um bis zu 53 %, eines erhöhten systolischen Drucks um bis 57 % und der Sterblichkeit um bis zu 63 % senkte (3).

Auswertungen einer Real World Datenbank aus den USA („Symphony Health claims database“, n=2.695) wurden für 63 Patienten mit Sichelzellerkrankung ab 12 Jahren vorgenommen, für die Hb-Messungen vor und nach Beginn der Voxelotor-Behandlung vorlagen. Bei 60,3 % (38/63) wurde zu jedem Zeitpunkt der Nachbeobachtung eine Steigerung des Hb-Wertes um > 1 g/dL erreicht. Zudem waren eine statistisch signifikante Verringerung von Transfusionen (-43 %; p < 0,001), VOC (-22 %; p < 0,001) sowie von Krankenhausaufenthalten aufgrund von VOC (-32 %; p < 0,001) nach Anwendung von Voxelotor zu beobachten (79).

Wie unter 3.2.2.2 beschrieben, kann es bei Transfusionen zu hämolytischen Transfusionsreaktionen kommen, die insbesondere bei bereits alloimmunisierten Patienten auftreten (65). Diese haben keine Therapieoptionen und könnten daher von einer Therapiealternative wie Voxelotor profitieren.

Mit der Einführung von Voxelotor steht Patienten mit Sichelzellerkrankung erstmals eine hochspezifische Therapie zur Behandlung der hämolytischen Anämie zur Verfügung. In dem vorliegenden Indikationsgebiet erfolgte die Zulassung durch die EMA am 14.02.2022, um die bestehende Versorgungslücke zu schließen (80). Mit der Zulassung wurde auch der Orphan Drug Status von Voxelotor verlängert und damit der ungedeckte therapeutische Bedarf für diese schwerwiegende, seltene Erkrankung bestätigt (70, 71). Bereits im November 2019 erhielt Voxelotor (Oxbryta®) von der Food and Drug Administration (FDA) eine beschleunigte Zulassung für die Behandlung der hämolytischen Anämie bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren mit Sichelzellerkrankung und am 17.12.2021 die Erweiterung für die Therapie ab vier Jahren (81, 82). Voxelotor wurde 2017 in das PRIME-Programm aufgenommen und erhielt 2021 die Auszeichnung „Promising Innovative Medicine“ (PIM) (83, 84).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden.

Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Sichelzellerkrankung ist weltweit verbreitet, kommt aber regional sehr unterschiedlich häufig vor. Sie tritt am häufigsten bei Menschen afrikanischer, karibischer, süd- und mittelamerikanischer, mediterraner, arabischer oder indischer Abstammung auf (29). Die Sichelzellerkrankung hat sich insbesondere in Malaria-Endemiegebieten ausgebreitet, da Anlageträger weniger anfällig für Malaria sind (85, 86). Die Inzidenz von Geburten mit Sichelzellerkrankung in Afrika südlich der Sahara wurde im Jahr 2010 auf etwa 230.000 geschätzt, das entspricht ca. 75 % der Geburten mit Sichelzellerkrankung weltweit (87). In Westafrika findet man die höchste Inzidenz der HbSC-Erkrankung (88). Auf der Arabischen Halbinsel liegt die Sichelzellerkrankung-Inzidenz zwischen 1,2 % und 2,6 % (89). In den USA lebten 2020 ungefähr 100.000 Personen mit Sichelzellerkrankung (90). Die Angaben der EMA liegen zwischen 52.000 und 104.000 Personen mit Sichelzellerkrankung in Europa, das entspricht etwa 1-3 : 10.000 Personen (91–93).

Frankreich hat eine hohe Prävalenz. In einer Publikation zum Neugeborenen-Screening aus dem Jahr 2016 wurde eine Prävalenz von 1 : 1.836 (entspricht 5,5 : 10.000) ermittelt (94). In einer Publikation wird für das Jahr 2016 eine Spanne von 19.800-32.400 Personen angegeben (95). Im Vereinigten Königreich lebten im Jahr 2016 etwa 14.000 Personen mit Sichelzellerkrankung, die meisten sind afrikanischer oder karibischer Abstammung. Das entspricht 1 : 4.600 Personen mit Sichelzellerkrankung (96). Eine weitere Studie berichtet, dass zwischen dem 1. September 2010 und dem 31. August 2015 in England 1.317 Säuglinge mit einer Sichelzellerkrankung-Diagnose geboren wurden. Die geschätzte Geburtenprävalenz für Sichelzellerkrankung in England lag in diesem Zeitraum bei 1 : 2.564 (97).

Für Deutschland liegen seit der Etablierung des Registers Sichelzellerkrankung durch die GPOH Ende des Jahres 2016, in das alle Kliniken Patienten einschließen können, erste Publikationen zu den bis dahin eingeschlossenen Patienten sowie zu Ergebnissen aus Vorstudien zum Neugeborenen-Screening vor. Vor diesem Hintergrund wurde eine Informationsbeschaffung nach epidemiologischen Erhebungen zur Sichelzellerkrankung in Deutschland in PubMed durchgeführt (Stand 29.04.2022). Tabelle 3-1 gibt eine Übersicht über die Publikationen zur Epidemiologie der Sichelzellerkrankung in Deutschland.

Tabelle 3-1: Anzahl Personen und Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland

Quelle	Jahr	Methodik	Stichprobe	Alter der Personen	Anzahl Personen / Geburtenprävalenz
Kunz <i>et al.</i> , 2021 (98)	2011-2019	Retrospektiv	26 Mio.	AOK Versicherte, alle Altersgruppen	2011 : 2.005 2019 : 3.160
Lobitz <i>et al.</i> , 2021 (99)	2011-2012	Retrospektive Analyse der Studien (100–103) und einer Analyse von Krankenkassendaten	k.A.	Neugeborene	Geburtenprävalenz 1 : 5000 bis 1 : 7500 (entspricht 1,33 bis 2 : 10.000)

Quelle	Jahr	Methodik	Stichprobe	Alter der Personen	Anzahl Personen / Geburtenprävalenz
Kunz <i>et al.</i> , 2020 (47)	2015-2019	Retrospektiv	439	6-16 Jahre	Mindestens 2.000
Pattloch <i>et al.</i> , 2019 (104)	2009-2010	Routinedaten der AOK zu versicherten Kindern mit validierter Sichelzellerkrankungsdiagnose	398.812	Neugeborene	Geburtenprävalenz 1,96 : 10.000 (95 % KI 1,53-2,41)
Kunz <i>et al.</i> , 2017 (40)	2007-2015	Retrospektiv, Destatis Ausländerzentralregister und Diagnosedaten	Migranten in Deutschland	Ohne Einschränkung	2007 : 2.016 2015 : 3.216
Lobitz <i>et al.</i> , 2014 (103); Frömmel <i>et al.</i> , 2014 (100)	2011-2012	Retrospektiv	34.084	Neugeborene in Berlin (Teilnahme am Neugeborenen-Screening)	Lokale Geburtenprävalenz 1 : 2.435 (entspricht 4,11 : 10.000)
Grosse <i>et al.</i> , 2016 (101)	2013-2014	Retrospektiv	17.018	Neugeborene in Hamburg (Teilnahme am Neugeborenen-Screening)	Lokale Geburtenprävalenz 1 : 2.385 (entspricht 4,19 : 10.000)
Lobitz <i>et al.</i> , 2019 (105)	2015-2016	Retrospektiv	29.079	Neugeborene in Berlin und Brandenburg (Teilnahme am Neugeborenen-Screening)	Lokale Geburtenprävalenz 1 : 4.154 (entspricht 2,4 : 10.000)
Kunz <i>et al.</i> , 2016 (102)	2012-2013	Retrospektiv	37.838	Neugeborene in Südwest-Deutschland (Teilnahme am Neugeborenen-Screening)	Lokale Geburtenprävalenz 1 : 12.613 (entspricht 0,79 : 10.000)
Kohne <i>et al.</i> , 2010 (106)	(1971-2007)	Retrospektive Auswertung von Hb-Analysen	100.621	Kinder (25 %) und Erwachsene (75 %)	3.085
Abkürzungen: AOK: Allgemeine Ortskrankenkassen; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Mio: Millionen					

Da eine aktuelle, repräsentative Publikation zu Krankenkassendaten vorlag, konnte auf Quellen niedrigerer Evidenzstufen, wie z.B. Expertenbefragungen (107) verzichtet werden.

Die Angaben zur Anzahl der Personen mit Sichelzellerkrankung auf Basis der retrospektiv erhobenen Daten liegen zwischen 2.000 und 3.200 (Tabelle 3-1) (40, 47, 98, 106, 107).

Im Rahmen von Untersuchungen zur Etablierung des Neugeborenen-Screenings Sichelzellerkrankung in Deutschland wurden vier Pilotstudien (100–103, 105) durchgeführt, die lokale Geburtenprävalenzen von 1 : 2.385 bis 1 : 12.613 ermittelten (Tabelle 3-1) (38, 99, 100, 103, 104).

Insgesamt sind die Daten zur Epidemiologie der Sichelzellerkrankung in Deutschland limitiert.

3.2.3.1 Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland

Die Herleitung der Prävalenz resultiert in einer Spanne, deren Untergrenze auf den im Rahmen der Nutzenbewertung von Crizanlizumab methodisch akzeptierten Krankenhausdiagnosedaten und Registerdaten zur Zahl von Hospitalisierungen beruht (108, 109). Mit der Publikation von Kunz *et al.* (2021) liegt erstmals eine repräsentative Auswertung von Krankenkassendaten für versicherte aller Altersgruppen vor (98). So konnte auf die Verwendung der mit hoher Unsicherheit belegten, eher überschätzten Zahl, die sich aus der in Deutschland lebenden Anzahl Migranten und der HbS-Allelfrequenz im Herkunftsland als Obergrenze ableitet, (98, 109) verzichtet werden.

Abschätzung der Untergrenze

Die Ermittlung der Untergrenze basiert auf den „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ des Statistischen Bundesamtes. 1.339 Personen (725 männliche und 614 weibliche Personen) aller Altersklassen wurden im Jahr 2019 vollstationär mit der Hauptdiagnose ICD-10 D57.0 (Sichelzellanämie mit Krisen) behandelt (110). In einer GPOH-Publikation des Registers zur Sichelzellerkrankung wurden bei 406 auswertbaren Personen 283 Hospitalisierungen mit der Hauptdiagnose D57.0 innerhalb des ersten Jahres nach Einschluss in das Register dokumentiert (47). Mit einem Verhältnis von 0,7 Hospitalisierungen wegen schwerer akuter Schmerzkrisen pro Person und Jahr wurde die Anzahl der Personen mit Sichelzellerkrankung in Deutschland auf 1.913 Personen hochgerechnet.

Der Wert der ermittelten Untergrenze ist mit Unsicherheit behaftet, da im Register überwiegend pädiatrische Patienten und nur wenige Erwachsene erfasst wurden. Ein weiterer Grund stellt die Nichterfassung von Patienten mit leichteren Verläufen dar, die nicht stationär behandelt wurden (109).

Abschätzung der Obergrenze

Die Obergrenze basiert auf einer Analyse repräsentativer Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) für die Jahre 2011-2019 (98). Die AOK ist mit ungefähr 26 Millionen Versicherten die größte Krankenversicherung Deutschlands. Die Autoren haben drei Definitionen zugrunde gelegt, um die Anzahl der Versicherten mit Sichelzellerkrankung zu erfassen: (1) Ein Hämatologe oder eine Klinikambulanz dokumentierte den ICD-10 Code D57.0, D57.1 oder D57.2; (2) zwei Ärzte jeglicher Fachrichtung stellten diese Diagnose unabhängig voneinander; (3) die unter (1) und (2) erfassten Versicherten wurden unter Ausschluss derjenigen, deren Diagnose nur von einem Nicht-Hämatologen gestellt wurde, zur Analysepopulation zusammengefasst. Um aufgrund der Versichertenstruktur der AOK eine Über- oder Unterrepräsentation von Personen mit Sichelzellerkrankung auszuschließen, wurde ein Korrekturfaktor eingeführt. Dieser leitete sich aus dem Verhältnis der Anzahl der Krankenhauseinweisungen mit der Diagnose D57.0 oder D57.1 des Statistischen Bundesamtes (Destatis) zu den Krankenhauseinweisungen der AOK ab und betrug für das Jahr 2011 0,672 und für das Jahr 2019 0,639. Man ging davon aus, dass die Anzahl der Krankenhauseinweisungen direkt proportional zur Anzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung

ist. Die Anzahl der Versicherten mit Sichelzellerkrankung betrug im Jahr 2011 2.005 und im Jahr 2019 3.160 (98).

Die Autoren sehen eine Limitation in einer möglichen Fehldiagnose der Erkrankung, insbesondere bei älteren Versicherten, die eine Korrektur um ca. -7 % bedeuten würde. Auf der anderen Seite könnten Personen mit Sichelzellerkrankung, die von einem Hausarzt betreut werden, nicht erfasst worden sein. Insgesamt handelt es sich dennoch um eine robuste Datenlage, die repräsentative Aussagen zur Entwicklung der Sichelzellerkrankung in der Bevölkerung zulässt (98).

Die geschätzte Anzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland lag im Jahr 2019 somit bei 1.913 bis 3.160 Personen. Diese Größenordnung wird durch Publikationen zur Prävalenz bestätigt (Tabelle 3-1).

Setzt man die geschätzte Zahl der in Deutschland lebenden Personen mit Sichelzellerkrankung in Relation zur Bevölkerungszahl des Bezugsjahres 2019, ergibt sich eine Prävalenzrate der Sichelzellerkrankung **von 0,23 bis 0,38 pro 10.000 Einwohner** (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Schätzung der Prävalenzrate der Sichelzellerkrankung in Deutschland im Jahr 2019

	Untergrenze	Obergrenze
Geschätzte Zahl der Personen mit Sichelzellerkrankung im Jahr 2019	1.913 ^a	3.160 ^b
Bevölkerungszahl im Jahr 2019	83.166.711 ^c	83.166.711 ^c
Geschätzte Prävalenzrate der Sichelzellerkrankung in Deutschland im Jahr 2019	0,23 : 10.000	0,38 : 10.000
a: Abschätzung basiert auf „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ des Statistischen Bundesamtes (ICD-10 D57.0) im Jahr 2019 (110) und Registerdaten zur Zahl der durch schwere Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (47) b: Abschätzung basiert auf AOK-Daten für die Jahre 2011-2019 (98) c: Bevölkerungszahl in Deutschland im Jahr 2019 (111).		

Um auf die Prävalenzen der Folgejahre extrapolieren zu können, wurde die Steigerung der Diagnosen vom Jahr 2011 bis zum Jahr 2019 berechnet. Für die Schätzung der Untergrenze fanden die tiefgegliederten Krankenhausdiagnosen dieses Zeitraums Verwendung, für den sich eine prozentuale Steigerung von 7,75 % pro Jahr ergab. Für die Schätzung der Obergrenze lag die Steigerung der AOK-Diagnosen bei 7,20 % pro Jahr (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Steigerung der Diagnosen vom Jahr 2011 bis zum Jahr 2019

	Jahr 2011	Jahr 2019	Steigerung von 2011-2019 (%)	Steigerung pro Jahr (%)
Untergrenze				
ICD-10 57.0	834	1339		

	Jahr 2011	Jahr 2019	Steigerung von 2011-2019 (%)	Steigerung pro Jahr (%)
Anzahl Patienten mit Sichelzellerkrankung	1.191	1.913	160,55	7,57 ^a
Obergrenze				
Anzahl Patienten mit Sichelzellerkrankung	2.005	3.160	157,61	7,20 ^b
a: Quelle sind die „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ des Statistischen Bundesamtes (ICD-10 D57.0) (110) und Registerdaten zur Zahl der durch schwere Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (47)				
b: Quelle sind AOK-Daten (98).				

Damit wurden die Unter- und Obergrenzen für die Folgejahre berechnet. Für die Bevölkerungszahl 2020 wurde die Angabe des Statistischen Bundesamtes verwendet (112) und ab 2021 die Angaben der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018), BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2), die von einem leichten Anstieg der Bevölkerungszahl von 2023 bis 2027 ausgehen (113).

Für die Jahre 2020 bis 2022 ergaben sich die in Tabelle 3-4 dargestellten Prävalenzen. Für das Jahr 2022 lag bei einer Bevölkerungszahl von 83.591.000 Personen die Untergrenze bei 2.381 und die Obergrenze bei 3.893 Personen.

Tabelle 3-4: Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland in den Jahren 2020-2022

	2020	2021	2022
Bevölkerungszahl ^a	83.155.031	83.495.000	83.591.000
Personenzahl, untere Grenze ^b	2.058	2.231	2.381
Personenzahl, obere Grenze ^c	3.388	3.631	3.893
Prävalenzrate, untere Grenze	0,25 : 10.000	0,37 : 10.000	0,28 : 10.000
Prävalenzrate, obere Grenze	0,41 : 10.000	0,43 : 10.000	0,47 : 10.000

	2020	2021	2022
<p>a: Bevölkerungszahl des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2020: Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2020, Deutschland (112); Bevölkerungszahlen für die Jahre 2021-2022: 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018), BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) (113)</p> <p>b: Abschätzung basiert auf „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ des Statistischen Bundesamtes (ICD-10 D57.0) im Jahr 2019 (110) und Registerdaten zur Zahl der durch schwere Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (47) sowie der in Tabelle 3-3 ermittelte Steigerungsrate/Jahr</p> <p>c: Abschätzung basiert auf AOK-Daten für die Jahre 2011-2019 (98) sowie der in Tabelle 3-3 ermittelte Steigerungsrate/Jahr.</p>			

3.2.3.2 Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland

Für die Ermittlung der Zahl der Neuerkrankungen wird bei angeborenen Erkrankungen die Verwendung der Geburtenprävalenz anstelle der Inzidenz empfohlen (114, 115). Die Geburtenprävalenz gibt die Zahl der von der Sichelzellerkrankung betroffenen Neugeborenen in Bezug auf die absolute Zahl der Lebendgeburten an (115).

Im Rahmen von Untersuchungen zur Etablierung des Neugeborenen-Screenings Sichelzellerkrankung in Deutschland wurden vier Pilotstudien (101–103, 105) durchgeführt, die lokale Geburtenprävalenzen mit einer Spanne von 0,79-4,19 : 10.000 ermittelten (40, 101, 102, 105). Eine Auswertung dieser vier Studien im Zusammenhang mit einer Analyse von Krankenkassendaten ermittelte eine Geburtenprävalenz von 1,33-2,0 : 10.000 (99). Im Rahmen einer Analyse von Routinedaten von 398.812 in der AOK versicherten Kindern wurde für 2009/2010 eine Sichelzellerkrankung-Geburtenprävalenz von 1,96 je 10.000 ermittelt (Tabelle 3-1). Damit ergibt sich für die Sichelzellerkrankung-Geburtenprävalenz eine Spanne von **0,79-4,19 : 10.000 Lebendgeburten**.

Diese Angabe ist mit Unsicherheiten belegt, da die Ergebnisse von über 4 je 10.000 Neugeborenen für die Großstädte Berlin und Hamburg mit viel Zuwanderern nicht repräsentativ für Deutschland sind. Überdies sind in der AOK überproportional viele Personen mit Migrationshintergrund versichert, was in der oben zitierten Registerstudie über die Krankenhausdaten korrigiert wurde. Bei der oberen Grenze kann von einer Überschätzung ausgegangen werden (104, 109).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die zu erwartenden Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland hängen insbesondere von der Zuwanderung aus Sichelzellerkrankung-Risikogebieten ab. Die Abschätzung beruht auf linearen Extrapolationen der Steigerung der tiefgegliederten Krankenhausdiagnosen für die Untergrenze und der Steigerung der Anzahl der AOK-Diagnosen pro Jahr für die Obergrenze (Tabelle 3-3) (116). Für die Bevölkerungsvorausberechnung wurde die BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und

WS moderat (G2L2W2) der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018) verwendet, die von einer recht konstanten Bevölkerungszahl von 2023 bis 2027 ausgeht (113) (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland in den nächsten fünf Jahren

	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Bevölkerungszahl ^a	83.591.000	83.654.000	83.682.000	83.674.000	83.631.000	83.575.000
Personenzahl, untere Grenze ^b	2.381	2.561	2.755	2.964	3.188	3.429
Personenzahl, obere Grenze ^c	3.893	4.173	4.474	4.796	5.141	5.511
Prävalenzrate untere Grenze	0,28 : 10.000	0,31 : 10.000	0,33 : 10.000	0,35 : 10.000	0,38 : 10.000	0,41 : 10.000
Prävalenzrate, obere Grenze	0,47 : 10.000	0,50 : 10.000	0,53 : 10.000	0,57 : 10.000	0,61 : 10.000	0,66 : 10.000

a: BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2) der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis 31.12.2018) (Statistisches Bundesamt 2018)

b: Quelle sind die „Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten“ des Statistischen Bundesamtes (ICD-10 D57.0) (110) und Registerdaten zur Zahl der durch schwere Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung (47) sowie der in Tabelle 3-3 ermittelte Steigerungsrate/Jahr

c: Quelle sind die Daten der AOK (98) sowie der in Tabelle 3-3 ermittelte Steigerungsrate/Jahr.

Es wird davon ausgegangen, dass die Gesamtanzahl der Personen mit Sichelzellerkrankung in den nächsten fünf Jahren leicht steigen wird (Tabelle 3-5).

Aussagen zur Entwicklung der Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland lassen sich nicht treffen, da dazu keine Daten vorliegen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Voxelotor	1.789-2.924	1.576-2.576

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von Voxelotor umfasst Patienten ab 12 Jahren mit einer hämolytischen Anämie infolge einer Sichelzellerkrankung. Es kann alleine oder in Kombination mit Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) verabreicht werden (1). Dazu werden die folgenden Berechnungen durchgeführt (Tabelle 3-7):

1. Anzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung ab einem Alter von ≥ 12 Jahren

Die Schätzung der Untergrenze erfolgte durch Hochrechnung der Krankenhausdiagnosedaten mit ICD-10 D57.0 und Registerdaten zur Zahl der durch Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung, bezogen auf das Jahr 2022 und ab einem Alter von 10 Jahren, da die Klassifikation der Ausgangstabelle diese Alterskategorien vorgibt. Der Anteil der Patienten mit Sichelzellerkrankung bis einschließlich neun Jahre betrug im Jahr 2019 24,12 % und der Anteil der Patienten ab 10 Jahren 75,88 % (110). Es wird davon ausgegangen, dass dieser Split auch für 2022 gilt.

2. Anteil der Patienten mit hämolytischer Anämie

Zum Anteil der Patienten mit hämolytischer Anämie an allen Patienten mit Sichelzellerkrankung liegen keine Zahlen für Deutschland vor. Es wird ein Anteil von 100 % angenommen, der aber mit Unsicherheit behaftet ist und deshalb zu einer Überschätzung führt.

3. Anteil der Patienten mit Kontraindikationen

Laut Fachinformation zeigten ca. 1 % der Studienteilnehmer hypersensitive Reaktionen (Global Blood Therapeutics (GBT)).

4. Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung lag im Jahr 2020 bei 88,1 % (73.274.131/83.155.031) (117) und wird auch für das Jahr 2022 angenommen.

Für den Anteil der Patienten mit hämolytischer Anämie, der behandelt wird, liegen keine Daten vor. Es kann von einer Überschätzung der unter Punkt 2 errechneten Anzahl ausgegangen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die für eine Therapie mit Voxelotor in Frage kommen

	Berechnungsschritt	Untergrenze	Obergrenze
0	Anzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung	2.381	3.893
1	Anzahl der Patienten mit Sichelzellerkrankung ab einem Alter von ≥ 12 Jahren ^{a,b}	1.807	2.954
2	Anteil der Patienten mit hämolytischer Anämie ^c	1.807	2.954
3	Anteil der Patienten mit Kontraindikationen (hypersensitive Reaktionen) ^d	1.789	2.924
4	Anteil der GKV-Versicherten ^e	1.576	2.576

a: Schätzung der Untergrenze durch Hochrechnung der Krankenhausdiagnosedaten mit ICD-10 D57.0 und Registerdaten zur Zahl der durch Schmerzkrisen bedingten Hospitalisierungen bei Patienten mit Sichelzellerkrankung, bezogen auf das Jahr 2022 und ab einem Alter von 10 Jahren, da die Klassifikation der Ausgangstabelle diese Vorgabe hat. Der Anteil der Patienten mit Sichelzellerkrankung bis einschließlich neun Jahre betrug im Jahr 2019 24,12 % und der Anteil der Patienten ab 10 Jahren 75,88 % (116). Es wird davon ausgegangen, dass dieser Split auch für die Folgejahre gilt.

b: Schätzung der Obergrenze durch Hochrechnung der Zahl der AOK-Diagnosen ICD-10 D57.0 (98).

c: Zum Anteil der Patienten mit hämolytischer Anämie an allen Patienten mit Sichelzellerkrankung liegen keine Zahlen vor. Deshalb wird ein Anteil von 100 % angenommen.

d: Laut Fachinformation zeigten ca. 1 % der Studienteilnehmer hypersensitive Reaktionen (1).

e: Anteil der GKV-Versicherten: 88,1 % (73.357.859/83.155.031) im Jahr 2020 (Statistisches Bundesamt 2021b; Bundesministerium für Gesundheit 2021). Es wird von einem identischen Anteil für das Jahr 2022 ausgegangen.

Der Anteil der GKV-Versicherten ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung liegt zwischen **1.576 und 2.576** (Tabelle 3-7).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben

aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Voxelotor	Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit	beträchtlich	1.576-2.576

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Definition der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.1. Es finden sich somit 1.576 bis 2.576 Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt. Es wird vor dem Hintergrund einer RCT mit dem Evidenzlevel 1b ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Identifikation von Referenzen für die Beschreibung der Erkrankung ohne Begrenzung des Zeitintervalls durchgeführt. Die Auswahl erfolgte nach den Kriterien bestverfügbarer Evidenz und Sicherheit, auf denen sich die Aussagen in diesem Abschnitt stützen. Zusätzlich herangezogen wurden Informationen des G-BA (www.g-ba.de), des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de), des BMG (www.bmg.bund.de) und von Orphanet (www.orpha.net), dem Portal für seltene Krankheiten. Folgende Recherche wurde in MEDLINE durchgeführt (29.04.2022):

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	29.04.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	sickle cell disease[all fields]	30.719
2	incidence[MeSH Terms]	292.088
3	prevalence[MeSH Terms]	329.504
4	epidemiology[all fields]	2.862.305
5	#2 OR #3 OR #4	2.920.818
6	Germany[all fields]	1.316.288
7	#5 AND #6	132.745
8	#1 AND #7	80

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta® 500 mg
Filmtabletten: Stand der Information 02/2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. Eaton WA, Bunn HF. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. *Blood* 2017; 129(20):2719–26. doi: 10.1182/blood-2017-02-765891.
3. Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, Colby JA, Gittings K, Allen IE. Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and

- mortality in sickle cell disease: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(4):e0229959. doi: 10.1371/journal.pone.0229959.
4. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18010. doi: 10.1038/nrdp.2018.10.
 5. Driss A., K.O. Asare, J.M. Hibbert, B.E. Gee, T.V. Adamkiewicz, and J.K. Stiles. Sickle Cell Disease in the Post Genomic Era: A Monogenic Disease with a Polygenic Phenotype. *Genomics Insights* 2009; (2):23–48. Verfügbar unter: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.4137/GEI.S2626>.
 6. Steinberg MH. Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27(4):204–10. doi: 10.1016/j.tips.2006.02.007.
 7. Diez-Silva M, Dao M, Han J, Lim C-T, Suresh S. Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease. *MRS Bull* 2010; 35(5):382–8. doi: 10.1557/mrs2010.571.
 8. Metcalf B, Chuang C, Dufu K, Patel MP, Silva-Garcia A, Johnson C et al. Discovery of GBT440, an Orally Bioavailable R-State Stabilizer of Sickle Cell Hemoglobin. *ACS Med Chem Lett* 2017; 8(3):321–6. doi: 10.1021/acsmedchemlett.6b00491.
 9. Sauntharajah Y. Targeting sickle cell disease root-cause pathophysiology with small molecules. *Haematologica* 2019; 104(9):1720–30. doi: 10.3324/haematol.2018.207530.
 10. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; 293(13):1653–62. doi: 10.1001/jama.293.13.1653.
 11. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2019; 14(1):263–92. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
 12. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood* 2016; 127(7):801–9. doi: 10.1182/blood-2015-09-618538.
 13. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest* 2017; 127(3):750–60. doi: 10.1172/JCI89741.
 14. Kanter J. Crizanlizumab. Anti-P-selectin monoclonal antibody, Prevention of sickle-cell-related pain crises. *Drugs Fut* 2018; 43(7):489. doi: 10.1358/dof.2018.043.07.2835326.
 15. Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol* 2020; 105(3):237–46. doi: 10.1111/ejh.13430.
 16. Francis RB, Johnson CS. Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. *Blood* 1991; 77(7):1405–14.
 17. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* 2017; 376(16):1561–73. doi: 10.1056/NEJMra1510865.

18. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood* 2013; 122(24):3892–8. doi: 10.1182/blood-2013-05-498311.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen 2020 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4560/2020-11-20_Kinder-RL_Sichelzellerkrankung-Screening_BAnz.pdf.
20. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankung“: 2. Auflage; 2020 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>.
21. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Sichelzellerkrankungen; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankungen/@@guideline/html/index.html>.
22. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/GenDG.pdf>.
23. European Medicines Agency. Outcome of assessment on use of Siklos in the treatment of severe chronic anaemia in sickle cell syndrome: EMA/412082/2021 EMEA/H/C/000689/II/0047 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/questions-answers-outcome-assessment-use-siklos-treatment-severe-chronic-anaemia-sickle-cell_en.pdf.
24. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010; 85(1):36–40. doi: 10.1002/ajh.21569.
25. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(13):1123–33. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.900.
26. Zilberman MV, Du W, Das S, Sarnaik SA. Evaluation of left ventricular diastolic function in pediatric sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2007; 82(6):433–8. doi: 10.1002/ajh.20866.
27. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao YN, Sidenko S, Ernst I et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(4):472–9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.09.038.
28. Alsaied T, Niss O, Tretter JT, Powell AW, Chin C, Fleck RJ et al. Left atrial dysfunction in sickle cell anemia is associated with diffuse myocardial fibrosis, increased right ventricular pressure and reduced exercise capacity. *Sci Rep* 2020; 10(1):1767. doi: 10.1038/s41598-020-58662-8.
29. Sickle Cell Society. Standards for Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK 2018 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.sicklecellsociety.org/wp->

content/uploads/2018/05/Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-in-the-UK-2018.pdf.

30. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, Inusa BPD, El Rassi F, Francis-Gibson B et al. Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *Am J Hematol* 2021; 96(4):404–17. doi: 10.1002/ajh.26063.
31. Ameringer S, Elswick RK, JR, Smith W. Fatigue in adolescents and young adults with sickle cell disease: biological and behavioral correlates and health-related quality of life. *J Pediatr Oncol Nurs* 2014; 31(1):6–17. doi: 10.1177/1043454213514632.
32. Cooper TE, Hambleton IR, Ballas SK, Johnston BA, Wiffen PJ. Pharmacological interventions for painful sickle cell vaso-occlusive crises in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019(11). doi: 10.1002/14651858.CD012187.pub2.
33. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115(17):3447–52. doi: 10.1182/blood-2009-07-233700.
34. Lubeck D, Agodoa I, Bhakta N, Danese M, Pappu K, Howard R et al. Estimated Life Expectancy and Income of Patients With Sickle Cell Disease Compared With Those Without Sickle Cell Disease. *JAMA Netw Open* 2019; 2(11):e1915374. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.15374.
35. DeBaun MR, Ghafari DL, Rodeghier M, Maitra P, Chaturvedi S, Kassim A et al. Decreased median survival of adults with sickle cell disease after adjusting for left truncation bias: a pooled analysis. *Blood* 2019; 133(6):615–7. doi: 10.1182/blood-2018-10-880575.
36. Amid A, Odame I. Improving outcomes in children with sickle cell disease: treatment considerations and strategies. *Paediatr Drugs* 2014; 16(4):255–66. doi: 10.1007/s40272-014-0074-4.
37. Cannas G, Merazga S, Viroit E. Sickle Cell Disease and Infections in High- and Low-Income Countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019; 11(1):e2019042. doi: 10.4084/MJHID.2019.042.
38. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *American Journal of Preventive Medicine* 2011; 41(6 Suppl 4):S398-405. doi: 10.1016/j.amepre.2011.09.013.
39. Ramakrishnan M, Moïsi JC, Klugman KP, Iglesias JMF, Grant LR, Mpoudi-Etame M et al. Increased risk of invasive bacterial infections in African people with sickle-cell disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2010; 10(5):329–37. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70055-4.
40. 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). doi: 10.1002/pbc.26550.

41. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(9):1482–6. doi: 10.1002/pbc.24557.
42. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, Solmaz S, Buyukkurt NT, Gereklioglu C et al. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol* 2016; 95(6):993–1000. doi: 10.1007/s00277-016-2655-5.
43. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF Leitlinie 025/017 Thalassämie; 2016 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0171_S1_Thalassaemie_2016-07-abgelaufen.pdf.
44. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0079923.
45. 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. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ajh.20336?download=true>.
46. Houston-Yu P, Rana SR, Beyer B, Castro O. Frequent and prolonged hospitalizations: a risk factor for early mortality in sickle cell disease patients. *Am J Hematol* 2003; 72(3):201–3. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ajh.10305?download=true>.
47. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R, Oevermann L, Hakimeh D, Jarisch A et al. Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(4):e28130. doi: 10.1002/pbc.28130.
48. 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. doi: 10.1186/1477-7525-3-50.
49. 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. doi: 10.1002/ajh.21905.
50. 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. doi: 10.1002/pbc.22497.
51. Kambasu DM, Rujumba J, Lekuya HM, Munube D, Mupere E. Health-related quality of life of adolescents with sickle cell disease in sub-Saharan Africa: a cross-sectional study. *BMC Hematol* 2019; 19:9. doi: 10.1186/s12878-019-0141-8.
52. Castro IPS, Viana MB. Cognitive profile of children with sickle cell anemia compared to healthy controls. *J Pediatr (Rio J)* 2019; 95(4):451–7. doi: 10.1016/j.jped.2018.04.012.

53. Rhodes M, Akohoue SA, Shankar SM, Fleming I, Qi An A, Yu C et al. Growth patterns in children with sickle cell anemia during puberty. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(4):635–41. doi: 10.1002/pbc.22137.
54. Sil S, Woodward KE, Johnson YL, Dampier C, Cohen LL. Parental Psychosocial Distress in Pediatric Sickle Cell Disease and Chronic Pain. *J Pediatr Psychol* 2021; 46(5):557–69. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8502425/pdf/jsaa130.pdf>.
55. American Society of Hematology (ASH). COVID-19 and Sickle Cell Disease: Frequently Asked Questions; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-sickle-cell-disease>.
56. Addmedica. Fachinformation Siklos 100 mg/1000 mg Filmtabletten 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011309>.
57. Badawy SM, Thompson AA, Liem RI. Beliefs about hydroxyurea in youth with sickle cell disease. *Hematology/oncology and stem cell therapy* 2018; 11(3):142–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397333/>.
58. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289(13):1645–51. doi: 10.1001/jama.289.13.1645.
59. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4):CD002202. doi: 10.1002/14651858.CD002202.pub2.
60. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Adakveo® (Crizanlizumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2021; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/023134>.
61. 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-R112. doi: 10.1152/ajpregu.00021.2018.
62. Ballas SK, Gupta K, Adams-Graves P. Sickle cell pain: a critical reappraisal. *Blood* 2012; 120(18):3647–56. doi: 10.1182/blood-2012-04-383430.
63. Estcourt LJ, Kohli R, Hopewell S, Trivella M, Wang WC. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7(7):CD003146. doi: 10.1002/14651858.CD003146.pub4.
64. Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, Michel M, Razazi K, Khellaf M et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. *Am J Hematol* 2016; 91(10):989–94. doi: 10.1002/ajh.24460.
65. Tormey CA, Hendrickson JE. Routine non-ABO blood group antigen genotyping in sickle cell disease: the new frontier in pretransfusion testing? *Transfusion* 2015; 55(6 Pt 2):1374–7. doi: 10.1111/trf.13065.

66. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. 025/029 - Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei angeborenen Anämien; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html>.
67. Engert A, Balduini C, Brand A, Coiffier B, Cordonnier C, Döhner H et al. The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document. *Haematologica* 2016; 101(2):115–208. doi: 10.3324/haematol.2015.136739.
68. Oringanje C, Nemecek E, Oniyangi O. Hematopoietic stem cell transplantation for people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7(7):CD007001. doi: 10.1002/14651858.CD007001.pub5.
69. Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, Scigliuolo GM, Ferster A, Dupont S et al. Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. *Haematologica* 2019; 104(12):e543-e546. doi: 10.3324/haematol.2019.216788.
70. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report: Oxbryta, voxelotor (2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde) Treatment of sickle cell disease EU/3/16/1769; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/oxbryta-epar-orphan-maintenance-assessment-report_.pdf.
71. European Medicines Agency. Sponsor's report on the maintenance of designation criteria at the time of MA or type II variation application for a designated orphan medicinal product (scientific part): EMA/OD/0000074918; 2021.
72. Demirci S, Uchida N, Tisdale JF. Gene therapy for sickle cell disease: An update. *Cytotherapy* 2018; 20(7):899–910. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.04.003.
73. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen Y-S, Domm J, Eustace BK et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(3):252–60. doi: 10.1056/NEJMoa2031054.
74. Oksenberg D, Dufu K, Patel MP, Chuang C, Li Z, Xu Q et al. GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2016; 175(1):141–53. doi: 10.1111/bjh.14214.
75. Carson JL et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.* 2012; 157:49–58.
76. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014; 2014 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/evidence-based-management-sickle-cell-disease>.
77. Ohene-Frempong K, Steven J. Weiner, Lynn A. Sleeper, Scott T. Miller, Stephen Embury, John W. Moohr et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood* 1998; (91):288–94.

78. Ersler W et al. The impact of hemoglobin level on risk of end-organ damage (eod) among patients with sickle cell disease – a large-scale, longitudinal analysis.: Abstract 1724: ASH 2020 Virtual Meeting; 2020. Verfügbar unter: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper140572.html>.
79. Shah N, Lipato T, Alvarez O, Delea T, Lonshteyn A, Weycker D et al. Real-world effectiveness of voxelotor for treating sickle cell disease in the US: a large claims data analysis. *Expert Rev Hematol* 2022;1–7. doi: 10.1080/17474086.2022.2031967.
80. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 14.2.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Oxbryta - Voxelotor" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220214154562/dec_154562_de.pdf.
81. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves novel treatment to target abnormality in sickle cell disease; 2019 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-treatment-target-abnormality-sickle-cell-disease>.
82. The American Journal of Managed Care. Voxelotor for Sickle Cell Disease Wins FDA Nod for Patients as Young as 4; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.ajmc.com/view/voxelotor-for-sickle-cell-disease-wins-fda-nod-for-patients-as-young-as-4>.
83. European Medicines Agency. Request for eligibility to PRIME scheme 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl) methoxy)benzaldehyde/GBT440 - EMA/PRIME/17/026; 2017.
84. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Promising Innovative Medicine (PIM) Designation: Step I of the Early Access to Medicines Scheme (EAMS); 2021.
85. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151(9):839–45. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010288.
86. 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. *The Lancet Global Health* 2014; 2(2):e80-e89. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70150-5.
87. 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. *The Lancet* 2013; 381(9861):142–51. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61229-X.
88. Piel FB, Howes RE, Patil AP, Nyangiri OA, Gething PW, Bhatt S et al. The distribution of haemoglobin C and its prevalence in newborns in Africa. *Sci Rep* 2013; 3(1):1671. doi: 10.1038/srep01671.

89. Jastaniah W. Epidemiology of sickle cell disease in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 2011; 31(3):289–93. doi: 10.4103/0256-4947.81540.
90. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Data & Statistics on Sickle Cell Disease; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html>.
91. European Medicines Agency. EU/3/16/176: Public summary of opinion on orphan designation 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde for the treatment of sickle cell disease 2016 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1769-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-2-hydroxy-6-2-1-isopropyl-1h-pyrazol-5_en.pdf.
92. European Medicines Agency (EMA). EU/3/18/2125: Orphan designation for the the treatment of sickle cell disease (Benserazide hydrochloride); 2019 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182125>.
93. European Medicines Agency (EMA). EU/3/20/2338: Orphan designation for the treatment of sickle cell disease (Decitabine / tetrahydrouridine); 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202338>.
94. Daniel Y, Elion J, Allaf B, Badens C, Bouva MJ, Brincat I et al. Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Europe. *Int J Neonatal Screen* 2019; 5(1):15. doi: 10.3390/ijns5010015.
95. Leleu H, Arlet JB, Habibi A, Etienne-Julan M, Khellaf M, Adjibi Y et al. Epidemiology and disease burden of sickle cell disease in France: A descriptive study based on a French nationwide claim database. *PLoS One* 2021; 16(7):e0253986. doi: 10.1371/journal.pone.0253986.
96. Dormandy E, James J, Inusa B, Rees D. How many people have sickle cell disease in the UK? *J Public Health (Oxf)* 2018; 40(3):e291-e295. doi: 10.1093/pubmed/fox172.
97. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010-2016. *Arch Dis Child* 2018; 103(7):648–53. doi: 10.1136/archdischild-2017-313213.
98. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A, Lobitz S, Jarisch A, Grosse R 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). doi: 10.3390/jcm10194543.
99. Lobitz S, Kunz JB, Cario H, Hakimeh D, Jarisch A, Kulozik AE et al. Introduction of Universal Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Germany-A Brief Narrative Review. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7(1). doi: 10.3390/ijns7010007.

100. Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S. Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *BioMed Research International* 2014; 2014:695828. doi: 10.1155/2014/695828.
101. Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B et al. The Prevalence of Sickle Cell Disease and Its Implication for Newborn Screening in Germany (Hamburg Metropolitan Area). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 63(1):168–70. doi: 10.1002/pbc.25706.
102. Kunz JB, Awad S, Happich M, Muckenthaler L, Lindner M, Gramer G et al. Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. *Ann Hematol* 2016; 95(3):397–402. doi: 10.1007/s00277-015-2573-y.
103. Lobitz S, Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(8):1051–3. doi: 10.1038/ejhg.2013.286.
104. Pattloch D. Sichelzellkrankheit unter Neugeborenen in Deutschland: Eine Studie an Routinedaten der AOK. *Gesundheitswesen* 2019; 81(12):986–92. doi: 10.1055/a-0719-5165.
105. Lobitz S, Klein J, Brose A, Blankenstein O, Frömmel C. Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns. *Ann Hematol* 2019; 98(1):47–53. doi: 10.1007/s00277-018-3477-4.
106. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(5):65–71. doi: 10.3238/arztebl.2010.0065.
107. Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* 2018; 183(4):648–60. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/bjh.15600?download=true>.
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 vasoookklusiver Krisen bei Sichelzellkrankheit); 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/614/>.
109. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. G20-28 - Crizanlizumab - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/614/>.
110. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten.; 2019 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: www.destatis.de.
111. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit.html.

112. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2020 Deutschland; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
113. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060: BEV-VARIANTE-02 Geburten, LE und WS moderat (G2L2W2); 2018 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12421#abreacrumb>.
114. Cornel MC. Common language for measures of occurrence of congenital anomalies and genetic diseases: incidence or birth prevalence. *Community Genet* 1999;162-4.
115. Mason CA, Kirby RS, Sever LE, Langlois PH. Prevalence is the preferred measure of frequency of birth defects. *Birth Defect Res A* 2005; 73(10):690–2. doi: 10.1002/bdra.20211.
116. Global Blood Therapeutics. Eigene Berechnungen zur Epidemiologie; 2022.
117. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV); 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

*Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Voxelotor	Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit	Kontinuierlich	Einmal pro Tag, d.h. 365 Behandlungen/Jahr	365
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Voxelotor bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Fachinformation wird Voxelotor einmal täglich eingenommen und die Therapie ist eine Dauertherapie (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Voxelotor	Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung	Kontinuierlich	365
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Voxelotor bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).</p> <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Voxelotor	Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit	365	1 x 1.500 mg/Tag (drei Filmtabletten zu je 500 mg oral)	547.500 mg (1.095 Tabletten oder 12,167 Packungen)
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Voxelotor bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß der Fachinformation ist Voxelotor für Patienten ab 12 Jahren zugelassen. Die Tagesdosis beträgt 1.500 mg in Form von drei Filmtabletten zu je 500 mg oral (2). Der Jahresverbrauch eines Patienten beträgt 1.095 Tabletten, das entspricht 547.500 mg Voxelotor (Tabelle 3-11).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den

Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Voxelotor	Oxbryta 500 mg Filmtabletten; 90 Filmtabletten (PZN: 17599432): 8.739,65	8.242,05 (1,77 € ^b ; 495,83 € ^c)
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Voxelotor bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).</p> <p>b: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>c: Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>Abkürzungen: PZN: Pharmazentralnummer</p> <p>Quellen: (2, 3)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels werden zum 15.05.2022 in der Lauer-Taxe veröffentlicht. Gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) (4) wurden zu dem in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) nach § 2 Absatz 1 ein variabler Großhandelszuschlag von 3,15 % des ApU, höchstens jedoch 37,80 €, und ein fixer Großhandelszuschlag von 0,70 € addiert. Dem Apothekeneinkaufspreis (AEK) wurden gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV ein variabler Apothekenzuschlag von 3 % auf den AEK, ein fixer Apothekenzuschlag von 8,35 €, ein Notdienstzuschlag von 0,21 € und ein Förderzuschlag für pharmazeutische Dienstleistungen von 0,20 € zugeschlagen. Zur Ermittlung

des Apothekenverkaufspreises (AVP) wird anschließend gemäß § 3 Absatz 1 AMPreisV die Umsatzsteuer von 19 % addiert (3, 4).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Voxelotor	Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Voxelotor bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1). Quelle: (2)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut Fachinformation ergeben sich keine zusätzlichen GKV-Leistungen, die regelhaft bei Anwendung von Voxelotor anfallen und die über die Routineversorgung von Patienten mit Sichelzellerkrankung hinausgehen (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Voxelotor	Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Voxelotor bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).
Quelle: (2)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Voxelotor	Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge	100.281,02 ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	100.281,02 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Sichelzellkrankheit				
Es wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Voxelotor bestimmt ^a	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<p>a: Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (1).</p> <p>b: Pro Patient werden 12,167 Packungen pro Jahr benötigt (entspricht 1.095 Tabletten pro Jahr).</p> <p>Quellen: (2, 3)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit in der Zielpopulation beträgt wie in Kapitel 3.2.4 dargelegt, geschätzt 1.576-2.576 Patienten.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist Voxelotor bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert (2).

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden im Anwendungsgebiet noch nicht erhoben.

Aufteilung ambulant/stationär

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel wird grundsätzlich im ambulanten Bereich erfolgen. Lediglich im Fall einer Hospitalisierung wird eine stationäre Weiterbehandlung in Frage kommen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Änderung der beschriebenen Jahrestherapiekosten wird sich aller Voraussicht nach nicht ergeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 23.03.2022; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf.
2. Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta® 500 mg Filmtabletten: Stand der Information 02/2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. Global Blood Therapeutics. Eigene Berechnungen zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels; 2022.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV); 2020 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/BJNR021470980.html>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde der Fachinformation zu Voxelotor entnommen (1). Dabei wurden die Abschnitte 4.2-4.7, 4.9, 6.2-6.4 und 6.6 berücksichtigt.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Oxbryta beträgt 1500 mg (drei Filmtabletten zu je 500 mg) oral einmal täglich.

Wenn eine Dosis versäumt wird, soll die Behandlung am Tag nach der versäumten Dosis fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis Oxbryta bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist gleich wie die für Erwachsene.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oxbryta bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Oxbryta wurde bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Oxbryta empfohlen. Die empfohlene Dosis Voxelotor bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) beträgt 1000 mg (zwei Filmtabletten zu je 500 mg) oral einmal täglich (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die Oxbryta-Filmtabletten sollen im Ganzen mit Wasser geschluckt werden. Oxbryta kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten sollten wegen des unangenehmen Geschmacks nicht zerschnitten, zerdrückt oder zerkaut werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei < 1 % der in klinischen Studien mit Voxelotor behandelten Patienten sind schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten. Die klinischen Manifestationen können einen generalisierten Ausschlag, Urtikaria, leichte Kurzatmigkeit, leichte Gesichtsschwellung und Eosinophilie umfassen (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss Voxelotor abgesetzt und eine angemessene medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Bei Patienten, bei denen diese Symptome unter der vorherigen Behandlung aufgetreten sind, darf die Behandlung mit Voxelotor nicht mehr aufgenommen werden.

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Die Anwendung von Oxbryta kann die Messung von Hb-Subtypen (HbA, HbS und HbF) in der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatografie beeinträchtigen. Wenn eine präzise Quantifizierung von Hb-Spezies erforderlich ist, sollte eine Chromatografie nur dann durchgeführt werden, wenn der Patient in den unmittelbar vorangegangenen 10 Tagen keine Behandlung mit Oxbryta erhalten hat.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten ohne Sichelzellenanämie mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Voxelotor beobachtet (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Die Sicherheit von Voxelotor wurde bei Patienten mit Sichelzellenanämie und dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht bewertet.

Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Daten über die Sicherheit von Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellenanämie und unterschiedlichen Graden von Leberfunktionsstörung vor. Aus pharmakokinetischen Daten von Patienten ohne Sichelzellenkrankheit geht hervor, dass die Exposition gegenüber Voxelotor bei schwerer Leberfunktionsstörung erhöht ist (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) sollte die Voxelotor-Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Oxbryta mit starken CYP3A4-Induktoren sollte wegen des Risikos eines Wirksamkeitsverlusts von Voxelotor vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Genotypen der Sichelzellenanämie

Die meisten Patienten (90,5 %) in der Phase-3-Zulassungsstudie wiesen den HbSS-Genotyp der Sichelzellenanämie (75,2 %) oder eine HbS⁰-Thalassämie (15,3 %) auf. Daher liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei anderen Genotypen der Sichelzellenanämie vor.

Ältere Patienten

Die klinischen Studien zu Voxelotor schlossen keine Patienten > 65 Jahre ein.

Kombinationstherapie mit Hydroxycarbamid

Bei Anwendung von Oxbryta im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Hydroxycarbamid ist die Fachinformation von Hydroxycarbamid zu konsultieren.

Immunsupprimierende Wirkungen

Voxelotor senkte die humorale Immunreaktion auf Antigene bei Ratten und Affen. Eine klinische Bedeutung für bereits immunkompromittierte Patienten oder für Patienten, die mit immunsupprimierenden Arzneimitteln behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1500 mg (Tagesdosis), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Voxelotor

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren kann die Exposition gegenüber Voxelotor herabsetzen und zu einem Wirksamkeitsverlust führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Voxelotor mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskrautextrakt) ist zu vermeiden.

Andere untersuchte Wechselwirkungen

Itraconazol (ein starker CYP3A4-Hemmer), Omeprazol (ein säurehemmendes Arzneimittel) und Hydroxycarbamid hatten keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Voxelotor.

Einfluss von Voxelotor auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

Voxelotor erhöhte die systemische Exposition von Midazolam (einem sensitiven CYP3A4-Substrat). Die beobachtete Expositionszunahme des CYP3A4-Substrats Midazolam lag bei gesunden Probanden nach einer subtherapeutischen Dosis von Voxelotor beim 1,6-Fachen (beobachtete Voxelotor C_{\max} 7,0 - 8,0 µg/ml und AUC 126,3 - 148,9 µg·h/ml). Bei der vollen Dosis Voxelotor wird ein stärkerer Einfluss erwartet. Die gleichzeitige Anwendung von Voxelotor mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index (z. B. Alfentanil, Sirolimus und Tacrolimus) sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, ist eine Reduktion der Dosis der/des sensitiven CYP3A4-Substrate(s) zu erwägen.

CYP2B6-Substrate

In-vitro-Studien zeigten, dass Voxelotor als Hemmer und Induktor von CYP2B6 wirkt (siehe Abschnitt 5.2). Die klinische Relevanz ist derzeit nicht bekannt, und bei der gleichzeitigen Anwendung von Voxelotor mit sensitiven Substraten von CYP2B6 wie Bupropion und Efavirenz wird zur Vorsicht geraten.

CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Substrate

Voxelotor ist *in vitro* bei maximalen systemischen Konzentrationen ein Hemmer von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Bei gesunden freiwilligen Probanden wurde keine Veränderung der Exposition von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) und Omeprazol (CYP2C19-Substrat) nach einer subtherapeutischen Voxelotor-Dosis festgestellt (beobachtete Voxelotor C_{\max} 7,0 - 8,0 µg/ml und AUC 126,3 - 148,9 µg·h/ml). Die Wirkung bei der vollen Dosis Voxelotor ist gegenwärtig noch nicht bekannt. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Voxelotor mit sensitiven Substraten von CYP-Enzymen wird zur Vorsicht geraten.

Transporter-vermittelte Arzneimittelwechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigen, dass Voxelotor als Hemmer der Transporter OATP1B1, OAT3 und MATE1 wirken kann (siehe Abschnitt 5.2). Daher wird bei der gleichzeitigen Anwendung von Voxelotor mit sensitiven Substraten dieser Transporter zur Vorsicht geraten, insbesondere bei Substraten mit einem geringen therapeutischen Index.

Die gleichzeitige Anwendung von Voxelotor mit Digoxin (einem P-gp-Substrat) hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf Digoxin. Voxelotor ist kein Hemmer der Gallensalzexportpumpe (BSEP). Es ist nicht bekannt, ob Voxelotor die orale Aufnahme von Substraten des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) beeinflusst.

Orale Kontrazeptiva und andere steroidale Wirkstoffe

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva durchgeführt. Auf der Grundlage der Ergebnisse von *In-vitro*-Studien wird jedoch kein negativer Einfluss von Voxelotor auf die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln erwartet.

Andere untersuchte Wechselwirkungen

Voxelotor hat die systemische Exposition von Koffein (CYP1A2-Substrat) und Metoprolol (CYP2D6-Substrat) nicht verändert.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Voxelotor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Oxbryta während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Voxelotor/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Voxelotor in die Milch übergeht und anschließend von den Jungtieren aufgenommen wird (nähere Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Voxelotor soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Voxelotor auf die Fertilität liegen keine Daten bei Menschen vor. Bei Ratten wurden Wirkungen auf die Spermienmotilität und -morphologie beobachtet. Diese Auswirkungen hatten jedoch keinen Einfluss auf die Fortpflanzungsleistung (siehe Abschnitt 5.3). Die Bedeutung für den Menschen ist nicht bekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oxbryta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

In der Phase-3-Zulassungsstudie gab es einen Bericht über eine Überdosierung, bei der ein Patient insgesamt 3000 mg Voxelotor auf einmal einnahm. Es gab keine Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesem Ereignis.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden und es sollten bei Bedarf unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann in der Umwelt persistieren (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Behandlung von Sichelzellerkrankheit besitzen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung von Voxelotor sind in Anhang IId der Produktinformation des European Public Assessment Report (EPAR) genannt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (2).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Voxelotor ist in der Fach- und Gebrauchsinformation durch ein schwarzes Dreieck gekennzeichnet und unterliegt dadurch einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken des RMP findet sich in Tabelle 3-17 und eine Übersicht über die Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten bei der Anwendung von Voxelotor in Tabelle 3-18 (2).

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Nicht zutreffend
Wichtige potenzielle Risiken	Nicht zutreffend
Fehlende Informationen	Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit
	Sicherheit bei Patienten mit Sichelzellerkrankung mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz
	Langzeit-Sicherheit
	Mögliche Wechselwirkungen zwischen Voxelotor und OATP1B1, OAT3 und MATE1 sowie Auswirkungen von Voxelotor auf CYP2B6-Substrate
Abkürzungen: CYP, Cytochrom P450; MATE, Multidrug und Toxinextrusion; OAT, organischer Anionentransporter; OATP, organischer Anionen-transportierendes Polypeptid	
Quelle: (2)	

Tabelle 3-18: Zusammenfassende Tabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
Wichtige identifizierte Risiken		
	Nicht zutreffend	
Wichtige potenzielle Risiken		
	Nicht zutreffend	
Fehlende Informationen		
	Risikofaktoren und -gruppen: Patienten mit Sichelzellerkrankung	
Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> - Fachinformation Abschnitte 4.6, 5.3 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: <ul style="list-style-type: none"> - ICSR (Individual Case Safety Report) Review, periodisch aggregierte Sicherheitsberichte und andere präspezifizierte Signaldetektions-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßig und zusätzlich)
		Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Offene Verlängerungsstudie GBT440-034
Sicherheit bei Patienten mit Sichelzellerkrankung mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.4, 5.2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - ICSR Review, periodisch aggregierte Sicherheitsberichte und andere präspezifizierte Signaldektions-Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Offene Verlängerungsstudie GBT440-034
Langzeit-Sicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - ICSR Review, periodisch aggregierte Sicherheitsberichte und andere präspezifizierte Signaldektions-Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Offene Verlängerungsstudie GBT440-034
Mögliche Wechselwirkungen zwischen Voxelotor und OATP1B1, OAT3 und MATE1 sowie Auswirkungen von Voxelotor auf CYP2B6-Substrate	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: - Fachinformation Abschnitte 4.5, 5.2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion: - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: - Voxelotor/Bupropion Interaktionsstudie - Voxelotor/Transporter-Cocktail Interaktionsstudie

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgenden Dokumente zugrunde:

- Fachinformation Voxelotor, Stand 02/2022
- EMA Assessment Report Voxelotor, Stand 16.12.2021 (veröffentlicht am 17.03.2022)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta® 500 mg Filmtabletten: Stand der Information 02/2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Oxbryta, Procedure No. EMEA/H/C/004869; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxbryta-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Voxelotor hat den Stand 02/2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta® 500 mg
Filmtabletten: Stand der Information 02/2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.