

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Voxelotor**

Nutzenbewertung vom 15. August 2022

Datum des Amendments: 12. Oktober 2022

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund .....	5
2 Fragestellung .....	5
3 Liste der verwendeten Quellen .....	5
4 Ergebnisse .....	6
4.1 Zeit bis zur 1. VOC .....	6
4.2 Sicherheit .....	6
4.2.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten .....	7
4.2.2 Schwere unerwünschte Ereignisse .....	7
4.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	8
4.2.4 Unerwünschte Ereignisse (alle Schweregrade) .....	8
Referenzen .....	11

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie HOPE, ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation.....	7
Tabelle 2:	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation.....	7
Tabelle 3:	SUE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation.....	8
Tabelle 4:	UE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation.....	9

## **Abkürzungsverzeichnis**

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HU	Hydroxyurea
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SCD	Sickle cell disease (Sichelzellkrankheit)
SGB	Sozialgesetzbuch
SN	Stellungnahme
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VOC	Vaso-occlusive crisis (Vasookklusive Krise)

## 1 Hintergrund

Voxelotor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die Nutzenbewertung bezieht sich auf folgende Indikation:

Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge einer Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.

Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Zulassungsstudie HOPE (GBT440-031) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit einer Sichelzellerkrankung (SCD) und hämolytischer Anämie im Verhältnis 1:1:1 und stratifiziert nach den Faktoren „HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis < 18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) einer Behandlung mit Voxelotor 900 mg/Tag (N = 92), Voxelotor 1.500 mg/Tag (N = 90) oder mit Placebo (N = 92) zugeteilt wurden. Für die Nutzenbewertung wurde der Vergleich des Voxelotor-Arms mit der zulassungskonformen Dosierung von 1.500 mg/Tag (N = 90) mit dem Placebo-Arm (N = 92) herangezogen. Die mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauer betrug 72 Wochen.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 26. September 2022 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Als Reaktion auf die Kritik in der Nutzenbewertung reichte der pU mit seiner Stellungnahme klarstellende Informationen zu den im Modul 4 des Dossiers [1] vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten ein, u. a. der Analysen zu den Endpunkten „Zeit bis zur 1. VOC“ und zu den Sicherheitsendpunkten. Zudem legte der pU zu den Unerwünschten Ereignissen Analysen mit Adjustierung für die 3 Stratifizierungsfaktoren vor. Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Bewertung der Daten und Darstellung der Ergebnisse zu den Unerwünschten Ereignissen.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die mit dem Dossier vorgelegten und unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen und Analysen zur Ereigniszeitanalyse des Endpunkts „Zeit bis zur 1. VOC“ und zu den Unerwünschten Ereignissen mit Adjustierung für die 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung bewertet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

- Stellungnahme des pU [2]
- Herstellerdossier zur Nutzenbewertung [1]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Zeit bis zur 1. VOC

Mit der schriftlichen Stellungnahme stellt der pU klar und erläutert, dass bei der im Modul 4 des Nutzendossiers [1] berichteten Ereigniszeitanalyse des Endpunkts „Zeit bis zur 1. VOC“ für die 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung adjustiert wurde (HU-Therapie zu Baseline (ja, nein), Region (Nordamerika, Europa, andere) und Alter (Jugendliche [12 bis < 18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]).

Das adjustierte Hazard Ratio wurde unter Verwendung eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet, der Log-rank-p-Wert basiert auf einer Kaplan-Meier-Analyse, jeweils stratifiziert nach den 3 oben genannten Stratifizierungsfaktoren: HR [95%-KI] 0,86 [0,62; 1,21], p-Wert = 0,402.

Für diesen Endpunkt „Zeit bis zur 1. VOC“ zeigte sich zudem im Modul 4 des Nutzendossiers [1] jeweils eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppenmerkmalen „Region“ ( $p = 0,006$ ) und „Vorgeschichte mit VOC I“ ( $p = 0,004$ ). Allerdings unterschieden sich, wie in der Nutzenbewertung ausgeführt, die vom pU post hoc berechneten Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppen wenig, insbesondere nur sehr geringgradig in den Subgruppen „Vorgeschichte mit VOC I“. Diese Diskrepanz konnte der pU auch mit der schriftlichen Stellungnahme nicht aufklären. Es wird ausgeführt, dass die Interaktionstests mit Angaben zu Cochran's Q, den zugehörigen p-Werten und  $I^2$  mit dem Meta Package der Software R berechnet wurden. Der pU erläutert, dass die offensichtliche Diskrepanz zwischen den oben aufgeführten p-Werten und den Interaktionstermen  $I^2$  einerseits sowie den Subgruppen-spezifischen Effektschätzern andererseits nicht aufgelöst werden kann. Anhand dieser Ausführungen des pU kann weiterhin nicht eingeschätzt werden, worauf diese Diskrepanz beruht und es verbleibt die Unsicherheit, inwiefern die dargestellten Effekte in den Subgruppen reliabel sind.

### 4.2 Sicherheit

Für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ wurden alle UE berücksichtigt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Follow-up-Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Die Behandlungsdauer betrug in beiden Behandlungsgruppen im Median 71,9 Wochen, die Beobachtungsdauer im Median 72,1 Wochen.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse zur Sicherheit wird als niedrig eingestuft, da der pU mit der schriftlichen Stellungnahme (SN) Analysen unter Adjustierung der 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung nachlieferte. Der pU gibt an, dass bei 5 oder weniger Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm mit diesem Modell keine adjustierten relativen Risiken berechnet werden konnten und deshalb die unadjustierten relativen Risiken angegeben wurden. Dieser Begründung kann aufgrund der 3 Stratifizierungsfaktoren und der bei 5 oder weniger Personen mit Ereignis resultierenden zu geringen Zellbesetzungen gefolgt werden.

In den nachgelieferten Berechnungen der RR auf SOC-Ebene scheinen nun alle Ereignisse auf PT-Ebene berücksichtigt, die vom jeweiligen SOC umfasst sind (identische Ereigniszahlen wie im Studienbericht).

Zudem erfolgten die mit der SN eingereichten Analysen unter Ausschluss folgender Ereignisse, die der pU in Zusammenhang mit der Grunderkrankung Sichelzellerkrankung (SCD) definierte (entsprechend des SAP Version 5.0 vom 03.01.2019): „Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes

Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)), „Priapismus“ (PT) und „Osteonekrose“ (PT).

Diese Vorgehensweisen werden als sachgerecht bewertet, sodass die nachfolgenden Ergebnisse zur Sicherheit für die Nutzenbewertung von Voxelotor herangezogen werden können.

#### 4.2.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Für die Gesamtraten der UE zeigten sich, ohne Berücksichtigung der Ereignisse im Zusammenhang mit der SCD, aufgrund der jeweils ähnlichen Anteile an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 1) zwischen Voxelotor und Placebo.

*Tabelle 1: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie HOPE, ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation*

Studie HOPE Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem...	Voxelotor 1.500 mg N = 88 n (%)	Placebo N = 91 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
UE	85 (97)	82 (90)	-
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	29 (33)	34 (37)	0,90 [0,59; 1,38] 0,6276
SUE	25 (28)	23 (25)	1,14 [0,69; 1,88] 0,6052
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	9 (10)	6 (7)	1,42 [0,53; 3,76] 0,4826

<sup>1)</sup> Stratifizierter Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für die 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (HU-Therapie zu Baseline (ja, nein), Region (Nordamerika, Europa, andere) und Alter (Jugendliche [12 bis < 18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HU: Hydroxyurea; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

#### 4.2.2 Schwere unerwünschte Ereignisse

Bei den schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich, ohne Berücksichtigung der Ereignisse im Zusammenhang mit der SCD, beim SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Voxelotor gegenüber Placebo (siehe Tabelle 2). Ereignishäufigkeiten für einzelne PT waren nicht  $\geq 5$  %.

*Tabelle 2: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei  $\geq 5$  % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation*

Studie HOPE Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Voxelotor 1.500 mg N = 88 n (%)	Placebo N = 91 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (6)	7 (8)	0,74 <sup>1)</sup> [0,24; 2,24] 0,5926
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3)	5 (6)	0,62 <sup>1)</sup> [0,15; 2,52] 0,5043

Studie HOPE Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Voxelotor 1.500 mg N = 88 n (%)	Placebo N = 91 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2)	11 (12)	0,19 <sup>1)</sup> [0,04; 0,82] 0,0267
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5)	11 (12)	0,38 <sup>1)</sup> [0,12; 1,14] 0,0831

<sup>1)</sup> Unadjustiertes relatives Risiko aufgrund der geringen Zellbesetzungen (5 oder weniger Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm)

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

### 4.2.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei den SUE zeigten sich, ohne Berücksichtigung der Ereignisse im Zusammenhang mit der SCD, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Voxelotor und Placebo (siehe Tabelle 3). Ereignishäufigkeiten für einzelne PT waren nicht  $\geq 5\%$ .

*Tabelle 3: SUE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation*

Studie HOPE SUE MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	Voxelotor 1.500 mg N = 88 n (%)	Placebo N = 91 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2)	5 (6)	0,41 <sup>2)</sup> [0,08; 2,08] 0,2836
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (7)	8 (9)	0,75 [0,27; 2,10] 0,5850
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (7)	2 (2)	3,10 <sup>2)</sup> [0,64; 14,96] 0,1584

<sup>1)</sup> Stratifizierter Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für die 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (HU-Therapie zu Baseline (ja, nein), Region (Nordamerika, Europa, andere) und Alter (Jugendliche [12 bis < 18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre])).

<sup>2)</sup> Unadjustiertes relatives Risiko aufgrund der geringen Zellbesetzungen (5 oder weniger Personen mit Ereignis in einem Behandlungsarm)

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### 4.2.4 Unerwünschte Ereignisse (alle Schweregrade)

UE, die bei  $\geq 10\%$  der Personen in mindestens einem der Studienarme aufgetreten sind, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Anhand der nachgereichten adjustierten Effektschätzer zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Voxelotor auf PT-Ebene für „Diarrhö“ und zudem auch beim PT „Fieber“ ein statistisch signifikanter Nachteil von Voxelotor im Vergleich mit Placebo.



*Tabelle 4: UE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei  $\geq 10\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation*

<b>Studie HOPE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse (SOC) Preferred Term</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 88 n (%)</b>	<b>Placebo N = 91 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>13 (15)</b>	<b>14 (15)</b>	<b>0,91 [0,45; 1,83] 0,7974</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>55 (63)</b>	<b>50 (55)</b>	<b>1,11 [0,87; 1,41] 0,4015</b>
Diarrhö	20 (23)	10 (11)	1,99 [0,98; 4,02] 0,0452
Übelkeit	17 (19)	9 (10)	1,77 [0,86; 3,62] 0,1138
Abdominalschmerz	13 (15)	10 (11)	1,44 [0,65; 3,22] 0,3622
Erbrechen	11 (13)	15 (17)	0,75 [0,35; 1,58] 0,4302
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>49 (56)</b>	<b>46 (51)</b>	<b>1,14 [0,86; 1,51] 0,3558</b>
Schmerz	15 (17)	18 (20)	0,90 [0,49; 1,66] 0,7296
Fieber	13 (15)	7 (8)	2,50 [1,01; 6,16] 0,0370
Ermüdung	12 (14)	12 (13)	1,02 [0,50; 2,11] 0,9474
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (11)	10 (11)	1,07 [0,46; 2,49] 0,8827
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>11 (13)</b>	<b>10 (11)</b>	<b>1,34 [0,56; 3,20] 0,5008</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>38 (43)</b>	<b>44 (48)</b>	<b>0,90 [0,65; 1,25] 0,5377</b>
Infektion der oberen Atemwege	13 (15)	14 (15)	1,00 [0,51; 1,98] 0,9996
Harnwegsinfektion	9 (10)	13 (14)	0,72 [0,33; 1,59] 0,4288
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>11 (13)</b>	<b>20 (22)</b>	<b>0,59 [0,29; 1,17] 0,1218</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>16 (18)</b>	<b>15 (17)</b>	<b>1,12 [0,58; 2,16] 0,7311</b>

<b>Studie HOPE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse (SOC) Preferred Term</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 88 n (%)</b>	<b>Placebo N = 91 n (%)</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)</sup></b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>46 (52)</b>	<b>47 (52)</b>	<b>1,02 [0,76; 1,36] 0,9014</b>
Arthralgie	19 (22)	13 (14)	1,50 [0,78; 2,89] 0,2221
Rückenschmerzen	15 (17)	12 (13)	1,35 [0,65; 2,78] 0,4029
Extremitätenschmerzen	12 (14)	19 (21)	0,67 [0,33; 1,35] 0,2468
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>36 (41)</b>	<b>32 (35)</b>	<b>1,13 [0,76; 1,68] 0,5320</b>
Kopfschmerzen	28 (32)	23 (25)	1,24 [0,75; 2,05] 0,3896
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>25 (28)</b>	<b>28 (31)</b>	<b>0,95 [0,60; 1,49] 0,8108</b>
Husten	8 (9)	10 (11)	0,81 [0,34; 1,96] 0,6465
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>24 (27)</b>	<b>22 (24)</b>	<b>1,13 [0,69; 1,84] 0,6465</b>

<sup>1)</sup> Stratifizierter Mantel-Haenszel-Test, adjustiert für die 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (HU-Therapie zu Baseline (ja, nein), Region (Nordamerika, Europa, andere) und Alter (Jugendliche [12 bis < 18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre])

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

## Referenzen

1. **Global Blood Therapeutics Germany.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Voxelotor (Oxbryta), Hämolytische Anämie infolge Sichelzellerkrankheit; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 2022. [Zugriff: 06.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5742/2022\\_05\\_15\\_Modul4A\\_Voxelotor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5742/2022_05_15_Modul4A_Voxelotor.pdf).
2. **Global Blood Therapeutics Germany.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Voxelotor (Oxbryta) 500 mg Filmtabletten [unveröffentlicht]. 02.09.2022.