



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Voxelotor

Vom 3. November 2022

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss .....	14
6.	Anhang .....	21
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	21
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>25</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	25
2.	Bewertungsentscheidung.....	25
2.1	Nutzenbewertung .....	25
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>26</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme: Global Blood Therapeutics Germany GmbH, Berlin .....	33
5.2	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	66

5.3	Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH.....	74
5.4	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH .....	79
5.5	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....	84
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	90
5.7	Stellungnahme: DGHO .....	94
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>108</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	108

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

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

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

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

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

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

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Voxelotor (Oxbryta) gemäß Fachinformation**

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

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

- Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

---

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

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

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

Begründung:

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

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

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

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

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

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

#### Mortalität

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

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

## Morbidität

### *Vasookklusive Krisen (VOC)*

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

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

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

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

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

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

### *ATS oder Pneumonie*

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

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

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

### *Erythrozyten-Transfusionsfreiheit*

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

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

Gemäß den Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren sind Erythrozyten-Transfusion jedoch bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit nur in Ausnahmefällen zur Behandlung der mit der Sichelzellkrankheit einhergehenden Anämie

angezeigt. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mit regelmäßigen Erythrozyten-Transfusionen (chronisch, prophylaktisch oder präventiv) behandelt werden, von einer Teilnahme an der Studie HOPE ausgeschlossen.

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

### *Gesundheitszustand*

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

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

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

### Lebensqualität

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

### Nebenwirkungen

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

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

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

#### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche aufgrund von UE*

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

#### *Weitere relevante Sicherheitsereignisse*

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

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

## Gesamtbewertung

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

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

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

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

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

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

## Aussagekraft der Nachweise

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

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

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

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

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

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

Zum Gesamtüberleben wurden zwei Todesfälle in jedem Studienarm deskriptiv berichtet.

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

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

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

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

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

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

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

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information_de.pdf)

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

## 2.4 Therapiekosten

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

### Behandlungsdauer:

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

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

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

### Verbrauch:

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

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

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

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

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

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

<sup>3</sup> Minimale Dosierung auf Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichts eines 12 – jährigen Kindes berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	30 mg/kg = 2 310 mg <sup>4</sup>	2 310 mg	2 x 1 000 mg + 3 x 100 mg	365	730 x 1 000 mg + 1 095 x 100 mg

### Kosten:

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

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packunggröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Voxelotor 500 mg	90 FTA	8 739,65 €	1,77 €	495,83 €	8 242,05 €
Hydroxycarbamid 1 000 mg	30 FTA	447,48 €	1,77 €	24,15 €	421,56 €
Hydroxycarbamid 100 mg	60 FTA	98,52 €	1,77 €	4,83 €	91,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

<sup>4</sup> Maximale Dosierung auf Grundlage des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen ab 18 Jahren berechnet.

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

### 3. Bürokratiekostenermittlung

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

### 4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 26. September 2022 statt.

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

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

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

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

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	20. September 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Oktober 2022 18. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## 5. **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankheit,  
Monotherapie oder Kombination mit Hydroxycarbamid,  $\geq 12$  Jahre)

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 02.12.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Voxelotor wie folgt ergänzt:**

## Voxelotor

Beschluss vom: 3. November 2022  
In Kraft getreten am: 3. November 2022  
BANz AT 15.12.2022 B3

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Februar 2022):

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.

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

- Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### 1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Voxelotor (mit oder ohne Hydroxycarbamid):**

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

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>**

#### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit

#### **Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. August 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA, sofern nicht anders indiziert.

Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie HOPE: Voxelotor (ggf. mit Hydroxycarbamid) vs. Placebo (ggf. mit Hydroxycarbamid)

### Mortalität (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid)		Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesamtüberleben</b>	88	2 (2)	91	2 (2)	-

### Morbidität (ITT-Population)

Endpunkt	Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid)		Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid)		Intervention vs. Kontrolle
	N	• Ereignisrate	N	• Ereignisrate	
• <b>Akutes Thoraxsyndrom (ATS) oder Pneumonie - Jährliche Ereignisrate<sup>b</sup></b>					
•	90	0,19 <sup>c</sup>	92	0,14 <sup>c</sup>	• 1,34 • [0,64; 2,84] • 0,441
• <b>Vasookklusive Krise (VOC) - Jährliche Ereignisrate<sup>b</sup></b>					
•	90	2,41 <sup>c</sup>	92	2,80 <sup>c</sup>	• 0,86 • [0,61; 1,22] • 0,404

Endpunkt	Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid)		Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid)		Intervention vs. Kontrolle
	N	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen</li> <li>[95 %-KI]</li> </ul> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen</li> <li>[95 %-KI]</li> </ul> <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie (ergänzend dargestellt)</b></li> </ul>					
	90	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (17)	92	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (15)	1,13 [0,54; 2,33] 0,750
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zeit bis zur 1. VOC (ergänzend dargestellt)</b></li> </ul>					
	90	12,4 [9,3; 20,1] 63 (70)	92	11,6 [8,0; 18,4] 71 (77)	0,86 [0,62; 1,21] 0,402

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid)		Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid)		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>d</sup></b>					
	88	• 85 (97)	91	• 82 (90)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>d</sup></b>					
	88	• 25 (28)	91	• 23 (25)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1,14</li> <li>[0,69; 1,88]</li> <li>0,6052</li> </ul>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>d</sup></b>					
	88	• 29 (33)	91	• 34 (37)	0,90 [0,59; 1,38] 0,6276

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>d</sup>					
	88	• 9 (10)	91	• 6 (7)	1,42 [0,53; 3,76] 0,4826
<b>• SUE (Inzidenz ≥ 5 %) <sup>d</sup></b> <b>SOC</b>					
• Erkrankung en des Blutes und des Lymphsystems	88	• 2 (2)	91	• 5 (6)	0,41 [0,08; 2,08] 0,2836
• Infektio- nen und parasitäre Erkrankungen	88	• 6 (7)	91	• 8 (9)	0,75 [0,27; 2,10] 0,5850
• Erkrankung en der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	88	• 6 (7)	91	• 2 (2)	3,10 [0,64; 14,96] 0,1584
<b>• Schwere UE (Inzidenz ≥ 5 %) <sup>d</sup></b> <b>SOC</b>					
• Erkrankung en des Blutes und des Lymphsystems	88	• 5 (6)	91	• 7 (8)	0,74 [0,24; 2,24] 0,5926
• Erkrankung en des Gastrointestinaltra- kts	88	• 3 (3)	91	• 5 (6)	0,62 [0,15; 2,52] 0,5043
• Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	88	• 2 (2)	91	• 11 (12)	0,19 [0,04; 0,82] 0,0267
• Infektio- nen und parasitäre Erkrankungen	88	• 4 (5)	91	• 11 (12)	0,38 [0,12; 1,14] 0,0831
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Die Ereignisrate berechnet sich aus der Gesamtzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtzahl der Personenjahre. Die Gesamtzahl der Ereignisse bezieht sich auf die Zeit von Randomisierung bis Studienende, Einleitung einer HU-Therapie (bei Personen ohne eine HU-Therapie zu Baseline) oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Die Personenjahre entsprechen der Summe der Zeit in der Studie aller in die Analyse eingegangener Personen. <sup>c</sup> negativ-Binomialmodell, adjustiert nach den 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>d</sup> Es werden die Gesamtraten der UE ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen („Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)), „Priapismus“ (PT) sowie „Osteonekrose“ (PT)), dargestellt.					
Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl					

ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit

ca. 1580 – 2580 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information_de.pdf)

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

### Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Voxelotor	100 278,28 €
ggf. zzgl.	
Hydroxycarbamid	3 914,26 € - 11 935,50 €
Gesamt:	100 278,28 € - 112 213,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



## Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 15. Dezember 2022  
BAnz AT 15.12.2022 B3  
Seite 1 von 4

### Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 02.12.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Voxelotor wie folgt ergänzt:

#### **Voxelotor**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Februar 2022):

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.

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

– Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen bzw. Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Voxelotor (mit oder ohne Hydroxycarbamid):

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

Studienergebnisse nach Endpunkten\*:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit

\* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. August 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA, sofern nicht anders indiziert.



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

#### Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie HOPE: Voxelotor (gegebenenfalls mit Hydroxycarbamid) vs. Placebo (gegebenenfalls mit Hydroxycarbamid)  
Mortalität (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Voxelotor (+ gegebenenfalls Hydroxycarbamid)		Placebo (+ gegebenenfalls Hydroxycarbamid)		Intervention vs. Kontrolle  Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	88	2 (2)	91	2 (2)	–

#### Morbidität (ITT-Population)

Endpunkt	Voxelotor (+ gegebenenfalls Hydroxycarbamid)		Placebo (+ gegebenenfalls Hydroxycarbamid)		Intervention vs. Kontrolle  Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Ereignisrate	N	Ereignisrate	
Akutes Thoraxsyndrom (ATS) oder Pneumonie – Jährliche Ereignisrate <sup>b</sup>	90	0,19 <sup>c</sup>	92	0,14 <sup>c</sup>	1,34 [0,64; 2,84] 0,441

#### Vasookklusive Krise (VOC) – Jährliche Ereignisrate<sup>b</sup>

	90	2,41 <sup>c</sup>	92	2,80 <sup>c</sup>	0,86 [0,61; 1,22] 0,404
--	----	-------------------	----	-------------------	-------------------------------

Endpunkt	Voxelotor (+ gegebenenfalls Hydroxycarbamid)		Placebo (+ gegebenenfalls Hydroxycarbamid)		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie (ergänzend dargestellt)	90	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (17)	92	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (15)	1,13 [0,54; 2,33] 0,750



Zeit bis zur 1. VOC (ergänzend dargestellt)

	90	12,4 [9,3; 20,1] 63 (70)	92	11,6 [8,0; 18,4] 71 (77)	0,86 [0,62; 1,21] 0,402
--	----	--------------------------------	----	--------------------------------	-------------------------------

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Voxelotor (+ gegebenenfalls Hydroxycarbamid)		Placebo (+ gegebenenfalls Hydroxycarbamid)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)<sup>d</sup>

	88	85 (97)	91	82 (90)	-
--	----	---------	----	---------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>d</sup>

	88	25 (28)	91	23 (25)	1,14 [0,69; 1,88] 0,6052
--	----	---------	----	---------	--------------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>d</sup>

	88	29 (33)	91	34 (37)	0,90 [0,59; 1,38] 0,6276
--	----	---------	----	---------	--------------------------------

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>d</sup>

	88	9 (10)	91	6 (7)	1,42 [0,53; 3,76] 0,4826
--	----	--------	----	-------	--------------------------------

SUE (Inzidenz  $\geq 5$  %)<sup>d</sup>

SOC

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88	2 (2)	91	5 (6)	0,41 [0,08; 2,08] 0,2836
--	----	-------	----	-------	--------------------------------

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88	6 (7)	91	8 (9)	0,75 [0,27; 2,10] 0,5850
---	----	-------	----	-------	--------------------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	88	6 (7)	91	2 (2)	3,10 [0,64; 14,96] 0,1584
--	----	-------	----	-------	---------------------------------

Schwere UE (Inzidenz  $\geq 5$  %)<sup>d</sup>

SOC

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88	5 (6)	91	7 (8)	0,74 [0,24; 2,24] 0,5926
--	----	-------	----	-------	--------------------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	88	3 (3)	91	5 (6)	0,62 [0,15; 2,52] 0,5043
---	----	-------	----	-------	--------------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	88	2 (2)	91	11 (12)	0,19 [0,04; 0,82] 0,0267
--	----	-------	----	---------	--------------------------------

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88	4 (5)	91	11 (12)	0,38 [0,12; 1,14] 0,0831
---	----	-------	----	---------	--------------------------------



- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Die Ereignisrate berechnet sich aus der Gesamtzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtzahl der Personenjahre. Die Gesamtzahl der Ereignisse bezieht sich auf die Zeit von Randomisierung bis Studienende, Einleitung einer HU-Therapie (bei Personen ohne eine HU-Therapie zu Baseline) oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Die Personenjahre entsprechen der Summe der Zeit in der Studie aller in die Analyse eingegangener Personen.
- c negativ-Binomialmodell, adjustiert nach den drei 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])
- d Es werden die Gesamtraten der UE ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen („Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)), „Priapismus“ (PT) sowie „Osteonekrose“ (PT)), dargestellt.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit

ca. 1 580 bis 2 580 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxbryta-epar-product-information_de.pdf)

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

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Voxelotor	100 278,28 €
gegebenenfalls zzgl.	
Hydroxycarbamid	3 914,26 € – 11 935,50 €
Gesamt:	100 278,28 € – 112 213,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Voxelotor zur Behandlung der Hämolytischen Anämie bei Sichelzellerkrankung, Monotherapie oder Kombination mit Hydroxycarbamid,  $\geq 12$  Jahre ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Mai 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Voxelotor eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 12. Oktober 2022 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankung, Monotherapie oder



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankung, Monotherapie oder Kombination mit Hydroxycarbamid, $\geq 12$ Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Voxelotor
- **Handelsname:** Oxbryta
- **Therapeutisches Gebiet:** Sichelzellerkrankung (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Global Blood Therapeutics Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-813)

#### Modul 1

(PDF 538,63 kB)

#### Modul 2

(PDF 507,60 kB)

#### Modul 3A

(PDF 1,04 MB)

#### Modul 4A

(PDF 2,86 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2022 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/834/>

15.08.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankheit, Monotherapie oder Bewertung der Therapiezeiten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 386,65 kB)

**Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 895,66 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2022
  - Mündliche Anhörung: 26.09.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.09.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Voxelotor - 2022-05-15-D-813*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.09.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.09.2022 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Voxelotor (Hämolytische Anämie bei Sichelzellerkrankheit, Monotherapie oder Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. September 2022 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Voxelotor**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Global Blood Therapeutics Germany GmbH	02.09.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	31.08.2022
Novo Nordisk Pharma GmbH	01.09.2022
Novartis Pharma GmbH	02.09.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	01.09.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2022
DGHO	06.09.2022

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Global Blood Therapeutics Germany GmbH						
Herr Prof. Dr. Franzen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Prof. Dr. Hipp	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Temme	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Stubenvoll	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Bazarganipour	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Herr Dr. Dr. Bassus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Kiencke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Deichmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Howe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO						
Herr Prof. Dr. Cario	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: Global Blood Therapeutics Germany GmbH, Berlin

Datum	02.09.2022
Stellungnahme zu	Voxelotor/Oxbryta 500 mg Filmtabletten
Stellungnahme von	<i>Global Blood Therapeutics Germany GmbH, Berlin</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

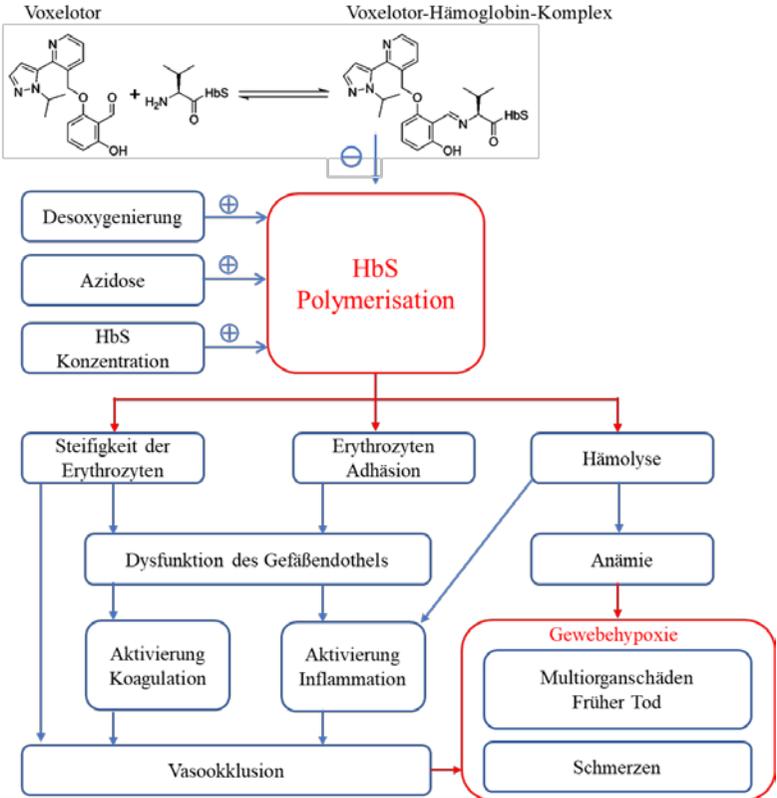
## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA,  S. 17, Z. 7-8; 30-31  S. 18, Z. 3-4	<p>Anmerkungen:</p> <p><i>„Der primäre Endpunkt „Hämoglobin(Hb)-Ansprechrte“ der Studie HOPE wird im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. [...] Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet.“</i></p> <p><i>„Der Endpunkt „Hämolyse“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Die DGHO-Leitlinie „Sichelzellerkrankheiten“ (2021) konstatiert, dass bei der Sichelzellerkrankheit (SCD) „die Hämolyse und die durch Gefäßverschluss bedingten Krisen und deren Folgen das Krankheitsgeschehen bei weitem dominieren“ (1).</p> <p>Die AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“ (2020) betont die besondere Bedeutung der chronisch hämolytischen Anämie bei dieser Erkrankung: „Während die chronische hämolytische Anämie Patienten mit einer SCD lebenslang begleitet, kommen andere Symptome charakteristischerweise gehäuft in bestimmten Lebensphasen vor.“ (2).</p> <p>Voxelotor wurde explizit und ohne Bezug auf weitere SCD-Symptome „zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge von Sichelzellerkrankheit“ zugelassen (3). Tatsächlich war die Verminderung der Hämolyseaktivität</p>	<p>Als Hämoglobin-Ansprechrte in Woche 24 war in der Studie HOPE ein Anstieg des Hb-Wertes um &gt; 1 g/dl definiert. Die Operationalisierung des Endpunktes Änderung der Hämolyse gegenüber Baseline beinhaltet die Bestimmung von unkonjugiertem (indirektem) Bilirubin, der Retikulozytenzahl (absolut und prozentual) und der Lactatdehydrogenase (LDH) in Woche 24. Demnach basieren diese Endpunkte ausschließlich auf Laborparametern.</p> <p>Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet und sind als Surrogatendpunkte anzusehen.</p>

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausschlaggebend für die Zulassung: “With respect to haemolysis as efficacy parameter, voxelotor showed a decrease in indirect bilirubin levels by more than 20 % and % reticulocyte reduction by 7.6 % after 72 weeks of treatment. This is indicative for reduced destruction of the RBC, which is beneficial. In fact, this can be considered the main benefit of voxelotor treatment so far, as haemolysis is an important determinant of disease severity and is a critical contributor to the activation of adhesion molecules by all blood cells, aberrant vaso-regulation and coagulation that all ultimately lead to multi-organ injury.” (4).</p> <p>Auch die Aufrechterhaltung der Ausweisung als Orphan Drug im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde wesentlich mit dem Effekt von Voxelotor auf die Hämolyse begründet: “The sponsor has provided clinical data that demonstrate a significant reduction of haemolysis and sickling of red blood cells in patients with sickle cell disease. The Committee considered that this constitutes a clinically relevant advantage.” (5).</p> <p>Alle kurz-, mittel- und langfristigen Folgen und Komplikationen der Sichelzellerkrankung sind ausnahmslos und monokausal auf die Hämoglobin S (HbS)-Polymerisation zurückzuführen. Genau dort setzt Voxelotor an (6–9):</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>The diagram illustrates the mechanism of HbS polymerization and its clinical consequences. At the top, the chemical reaction shows Voxelotor (a pyridine-based molecule) reacting with HbS to form a stable complex, indicated by a blue arrow with a minus sign. Below this, a central box labeled 'HbS Polymerisation' is influenced by three factors: Desoxygenierung, Azidose, and HbS Konzentration, each with a plus sign indicating a positive effect. From this central box, three pathways emerge: 1) 'Steifigkeit der Erythrozyten' leading to 'Dysfunktion des Gefäßendothels' and 'Aktivierung Koagulation', which both lead to 'Vasookklusion'. 2) 'Erythrozyten Adhäsion' leading to 'Aktivierung Inflammation', which also leads to 'Vasookklusion'. 3) 'Hämolyse' leading to 'Anämie', which results in 'Gewebehypoxie' (highlighted in red), characterized by 'Multiorganschäden' and 'Früher Tod', as well as 'Schmerzen'.</p>	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die in der pivotalen RCT beobachteten, statistisch signifikanten positiven Effekte auf die Hämolyse und die Anämie und die dort gezeigten numerisch positiven Effekte auf vasookklusive Krisen sowie die signifikante Reduktion von u.a. VOC und Krankenhausaufenthalten in der umfangreichen Real-World Evidenz (RWE) auf Grundlage von US-Abrechnungsdaten (10) werden plausibel durch den Wirkmechanismus von Voxelotor erklärt. Somit sind die Hämolyse- und Hämoglobin (Hb)-bezogenen Endpunkte nicht nur als eigenständige, Symptom-beschreibende und damit patientenrelevante Endpunkte zu betrachten, sondern auch als hinreichend valide Surrogate für mögliche, schwere Folgekomplikationen: „The severity of haemolytic anaemia in SCD is known to be correlated with chronic complications like renal impairment, leg ulcers, stroke, pulmonary hypertension and early mortality.” (5).</p> <p>Die Vermeidung chronischer Schäden war auch eine wesentliche Motivation für die Aufnahme des Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) (11): „Die hämolytische Anämie, die erhöhte Blutviskosität und die Vasookklusion haben zur Folge, dass die Sauerstoffversorgung der Gewebe reduziert ist. Eine chronische Schädigung fast aller Organe kann die Folge sein.</p> <p>Zu den akuten Organkomplikationen zählen zerebrale Infarkte, das akute Thoraxsyndrom, Nierenversagen, Milzinfarkte, Milzsequestration, Sepsis und aplastische Anämie. Dehydratation, Hypoxie, Fieber und Infektionen wirken als auslösende Faktoren für die Symptome und Komplikationen.</p>	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Frühe Behandlungsansätze zielen zumeist darauf ab, die Symptome und Komplikationen auslösenden Faktoren und vasookklusive Krisen zu vermeiden.“</p> <p>Die Bedeutung des Präventionsaspekts wird nicht zuletzt durch die Förderbekanntmachung des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur themenspezifischen Förderung von neuen Versorgungsformen gemäß 92a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Weiterentwicklung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung vom 3. März 2022 (12) hervorgehoben: Themenfeld 1 umfasst „Interdisziplinäre Versorgungsangebote und geeignete Angebote im Bereich der Sekundär- und Tertiärprävention für Patientinnen und Patienten mit komplexem Versorgungsbedarf“. Hierzu wird ausgeführt: „Menschen mit schweren und chronischen Erkrankungen oder komplexen Behinderungen brauchen eine interdisziplinäre und nachhaltige Versorgung und individuell geeignete Angebote der Sekundär- und Tertiärprävention. Speziell chronisch kranke Kinder und Jugendliche benötigen in diesem Bereich sowie in der medizinischen Versorgung eine verbesserte interdisziplinäre Zusammenarbeit.“</p> <p>Nach diesem Maßstab, verbunden mit dem Wissen um die SCD-Pathologie sind eine Verminderung der Hämolyseaktivität und eine Erhöhung des Hb-Gehalts bei SCD-Patientinnen und -Patienten hochrelevante Beiträge zur medikamentösen Tertiärprävention in dieser chronischen Erkrankung.</p>	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es trifft zu, dass keine Daten zur formalen Validierung der Hämolyse- und Hb-bezogenen Endpunkte als Surrogate für Folgekomplikationen vorliegen. Allerdings gilt dies etwa nach wie vor auch für den Endpunkt „Dauerhaftes virologisches Ansprechen“ (Sustained Virologic Response, SVR) in der Behandlung der chronischen Hepatitis C (13). Erstmals im G-BA Beschluss zu Boceprivir wurde die SVR in diesem Anwendungsgebiet als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt anerkannt (14). Allein positive Effekte auf die SVR veranlassten in der Folge den G-BA, einen bis zu beträchtlichen Zusatznutzen von Sofosbuvir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C festzustellen (15–17).</p> <p>Du <i>et al.</i> (2018) analysierten die Daten der Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD), einer multizentrischen, 10-Jahres-Longitudinalstudie. Die Autorinnen und Autoren identifizierten 17 Biomarker, deren verschiedene Ausprägungen zu Patientengruppen-charakterisierenden Signaturen geclustert werden konnten. Insgesamt ordneten sie 2.320 Patientinnen und Patienten diesen Clustern zu, wobei die Hämolyseaktivität ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal war. Auffällig war, dass in den beiden Clustern mit der geringsten Hämolyseaktivität, i.e. Cluster 2 und 5, die im Vergleich zu allen anderen Clustern niedrigsten Inzidenzraten der Komplikationen Schlaganfall, Beinulzera und ATS beobachtet wurden. Auch die Mortalitätsrate lag mit 2,06 % (Cluster 2) bzw. 4,76 % (Cluster 5) deutlich unter dem Durchschnitt von 5,69 % (18).</p>	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Hämoglobin- und Hb-bezogenen Endpunkte werden als patientenrelevante Endpunkte bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>	
G-BA, S. 17, Z. 23- 24	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„In den vom pU zitierten Quellen findet sich jedoch keine plausible Begründung für das gewählte Responsekriterium von 1 g/dl für den Endpunkt „Hb-Ansprechrte“.“</i></p> <p>Global Blood Therapeutics hatte im Zulassungsverfahren die Wahl des primären Endpunkts der pivotalen Studie HOPE, d.h. der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hb-Wertes um mindestens 1 g/dl nach 24 Wochen, unter anderem mit folgenden Argumenten begründet (19):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD) (a prospective study) demonstrated that chronic anemia was the strongest independent risk factor for stroke/SCI in a multivariate analysis in patients with SCD without prior history of stroke/transient ischemic attack (relative risk [RR]: 1.85 per 1-g/dL</li> </ul>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>decrease in Hb for infarctive stroke [p &lt; 0.001] and RR: 1.61 per 1-g/dL decrease in Hb for hemorrhagic stroke [p &lt; 0.013]) (20).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A systematic literature review and related meta-analyses demonstrated that mean hemoglobin concentration was significantly lower in patients with cerebrovascular disease (0.4 g/dL), increased transcranial Doppler velocity in cerebral arteries (0.6 g/dL), albuminuria (0.6 g/dL), elevated estimated pulmonary artery systolic pressure (0.9 g/dL), and in patients that subsequently died (0.6 g/dL) (21).</li> <li>• In a risk reduction meta-analysis, modeled increased hemoglobin concentrations of 1 g/dL or greater resulted in decreased risk of negative clinical outcomes of 41 % to 64 % (21).“ Diese Outcomes umfassten “stroke and silent cerebral infarction, albuminuria [...], elevated estimated pulmonary artery systolic pressure [...], and mortality” (21).</li> </ul> <p>Für die EMA ist dieses Responsekriterium von Bedeutung: “Nevertheless, it can be agreed that an increasing in Hb levels &gt; 1g/dL is likely to be relevant.” (4). Dieser Bewertung lagen noch nicht die Ergebnisse einer aktuellen RWE-Studie zugrunde. Telfer <i>et al.</i> (2022) analysierten Daten von 6.964 Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit aus den englischen Clinical Practice Research Datalink und Hospital Episode Statistics Datenbanken. Bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von</p>	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>83 Monaten ging ein Anstieg des Hb-Wertes um 1 g/dl mit einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos für Beinulzera, pulmonale Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, Nierenerkrankung im Endstadium und Schlaganfall einher (22).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergebnisse auf den primären Endpunkt, d.h. die Responderanalysen mit dem Responsekriterium Anstieg des Hb-Wertes um mindestens 1 g/dl nach 24 Wochen, werden bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>	
G-BA, S. 25, Z. 16; 22-26	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Mit dem Nutzendossier hat der pU zusätzlich Ergebnisse [zum Endpunkt „Hb-Ansprechrte“, der Verfasser] als Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) vorgelegt. Der gibt pU nicht an, welche statistischen Tests verwendet wurden und ob die Berechnung unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.“</i></p>	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Relative Risiken wurden unter Verwendung eines stratifizierten Mantel-Haenszel Tests, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (HU-Therapie zu Baseline (ja, nein), Region (Nordamerika, Europa, andere) und Alter (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]), berechnet. Hierbei wurde ein paarweises Modell für Voxelator 1.500 mg vs. Placebo verwendet.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die genannte Zusatzinformation wird übernommen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>G-BA, S. 25, Z. 34-39</p>	<p>Anmerkung: <i>„Für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet der pU für die präspezifizierte und im Studienbericht berichtete Ereigniszeitanalyse zur „Zeit bis zur 1. VOC“ das Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] mit dem zugehörigen p-Wert. Der pU führt nicht aus, welche statistischen Tests verwendet wurden und ob die Berechnung adjustiert für die 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU- Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.“</i></p> <p>Das adjustierte Hazard Ratio wurde unter Verwendung eines Cox Proportional Hazards Modell berechnet, stratifiziert nach den</p>	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (HU-Therapie zu Baseline (ja, nein), Region (Nordamerika, Europa, andere) und Alter (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre])). Der Log-rank p-Wert basiert auf einer Kaplan-Meier Analyse, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]))</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die genannte Zusatzinformation wird übernommen.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>G-BA, S. 36, Z. 15- 23</p>	<p>Anmerkung: <i>„Für die „Zeit bis zur 1. VOC“ zeigte sich zwischen der Behandlung und den Subgruppenmerkmalen „Region“ (p = 0,006) und „Vorgeschichte mit VOC I“ (p = 0,004) jeweils eine statistisch signifikante Interaktion. Allerdings unterscheiden sich die vom pU post hoc berechneten Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppen wenig, insbesondere nur sehr geringgradig in den Subgruppen „Vorgeschichte mit VOC I“. Inwiefern die dargestellten Effekte in den Subgruppen reliabel sind, kann nicht eingeschätzt werden, denn es fehlen Angaben zu den verwendeten Modellen. ... Die Ursache für die Diskrepanz zwischen dem signifikanten Interaktionstest und den konsistenten Subgruppeneffekten wird vom pU nicht diskutiert.“</i></p>	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cochran´s Q, die zugehörigen p-Werte und I<sup>2</sup> wurden mit dem Meta Package der Software R berechnet. Die offensichtliche Diskrepanz zwischen den oben genannten p-Werten einerseits und den Interaktionstermen I<sup>2</sup> sowie den Subgruppen-spezifischen Effektschätzern andererseits konnte nicht aufgelöst werden. Im Falle einer Effektmodifikation durch die betreffenden Subgruppenmerkmale geografische Region und VOC-Vorgeschichte I würde man aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten, statistisch signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster von Subgruppeneffekten bei einer größeren Anzahl weiterer Wirksamkeitsendpunkte erwarten. Keines dieser Kriterien trifft zu. Tabelle 4-87 im Modul 4 (23) des Nutzendossiers verdeutlicht vielmehr, dass die genannten p-Werte singulärer Natur und daher nicht sinnvoll zu interpretieren sind.</p> <p>Die wesentliche Schlussfolgerung ist daher, dass sich keine Subgruppe benennen lässt, die signifikant mehr oder weniger von einer Behandlung mit Voxelotor profitiert.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA, S. 26, Z. 7; 10-21	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„In Modul 4 des Nutzendossiers legt der pU stetige Analysen (MMRM [Gemischtes Modell mit Messwiederholungen] zur Änderung des Gesundheitszustands vor. Es konnten keine Angaben identifiziert werden, ob die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) im Modell enthalten waren. Zudem berichtet der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte zu den Wochen 24 und 72 in der EQ-5D-VAS unter Angabe von OR, ARR und RR mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. Im Dossier führt der pU nicht aus, welche statistischen Tests verwendet wurden und ob die Berechnung, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]), erfolgte.“</i></p> <p>Die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) waren im gemischten Modell mit Messwiederholungen enthalten.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<p>Im Modul 4 des Nutzendossiers wurden für die EQ-5D-5L VAS – Responderanalyse nicht adjustierte Effektschätzer vorgelegt. Die in der folgenden Tabelle gezeigten adjustierten relativen Risiken wurden mittels eines stratifizierten Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]), berechnet (23).</p> <p><i>EQ-5D-5L VAS – Responder Analyse: Verbesserung von mindestens 15 Punkten auf der VAS bis Woche 72 in der Studie HOPE; ITT-Population</i></p> <table border="1" data-bbox="286 911 1211 1335"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie HOPE EQ-5D-5L VAS Responder in Woche 72</th> <th colspan="2">Voxelotor 1.500 mg</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">RR [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis (n %)</th> <th>N</th> <th>Patienten mit Ereignis (n %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24 Wochen</td> <td>47</td> <td>7 (14,9)</td> <td>42</td> <td>6 (14,3)</td> <td>1,23 [0,49; 3,08] 0,6662</td> </tr> <tr> <td>72 Wochen</td> <td>16</td> <td>3 (18,8)</td> <td>16</td> <td>6 (37,5)</td> <td>0,32 [0,07; 1,43] 0,1049</td> </tr> </tbody> </table>	Studie HOPE EQ-5D-5L VAS Responder in Woche 72	Voxelotor 1.500 mg		Placebo		RR [95 %-KI] p-Wert	N	Patienten mit Ereignis (n %)	N	Patienten mit Ereignis (n %)	24 Wochen	47	7 (14,9)	42	6 (14,3)	1,23 [0,49; 3,08] 0,6662	72 Wochen	16	3 (18,8)	16	6 (37,5)	0,32 [0,07; 1,43] 0,1049	
Studie HOPE EQ-5D-5L VAS Responder in Woche 72	Voxelotor 1.500 mg		Placebo		RR [95 %-KI] p-Wert																			
	N	Patienten mit Ereignis (n %)	N	Patienten mit Ereignis (n %)																				
24 Wochen	47	7 (14,9)	42	6 (14,3)	1,23 [0,49; 3,08] 0,6662																			
72 Wochen	16	3 (18,8)	16	6 (37,5)	0,32 [0,07; 1,43] 0,1049																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abkürzungen: EQ-5D-5L VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten; RR: Rate Ratio</p> <p>Die adjustierten (adj.) relativen Risiken und ihre 95 %-Konfidenzintervalle unterscheiden sich nur marginal von den nichtadjustierten (n.adj.) relativen Risiken (23):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 Wochen: 1,23 [0,49; 3,08] (adj.) vs. 1,04 [0,38; 2,86] (n. adj.)</li> <li>• 72 Wochen: 0,32 [0,07; 1,43] (adj.) vs. 0,50 [0,15; 1,66] (n. adj.)</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Zusatzinformationen beantworten die in der Nutzenbewertung aufgeworfenen Fragen. Aufgrund der zu geringen Rücklaufquoten ist eine Darstellung dieses Endpunktes nicht sinnvoll.</p>	
G-BA, S. 9, Tabelle 1	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Die einarmige Verlängerungsstudie, in der nur 31 (53 %) Personen, die in der Studie HOPE ≥72 Wochen mit Voxelotor in einer Dosierung von 1.500 mg/Tag behandelt wurden, ≥72 weitere Wochen unter Behandlung mit Voxelotor in einer Dosierung von 1.500 mg/Tag standen, liefert keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die der Studie HOPE hinausgehen.“</i></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die pivotale Studie HOPE ist eine wie geplant abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie (HOPE) mit Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren, der zweithöchsten Evidenzstufe 1b, die über einen Zeitraum von 72 Wochen lief. Die sich daran anschließende, noch laufende offene, globale, multizentrische Langzeit-Verlängerungsstudie Studie GBT440-034 (OLE) ist aufgrund ihres Designs nicht geeignet, robuste Aussagen zur Wirksamkeit von Voxelotor zu treffen. Allerdings ist es relevant, dass in dieser Langzeit-Verlängerungsstudie keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale detektiert wurden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Bei der Bewertung der Sicherheit von Voxelotor wird berücksichtigt, dass keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale in der Langzeit-Verlängerungsstudie beobachtet wurden.</p>	
G-BA, S. 23, Z. 2-5	<p>Anmerkungen:</p> <p><i>„In Modul 4 des Nutzendossiers präsentiert der pU keine Ergebnisse von Post-hoc-Analysen zum Vergleich von Voxelotor und Placebo, in denen die durch den pU vorab definierten Ereignisse der Grunderkrankung (z.B.</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26, Z. 28-32	<p>„Sichelzellanämie mit Krise“ und „Akutes Thoraxsyndrom“ (jeweils PT)) ausgeschlossen wurden.“</p> <p>„Für das Nutzendossier wurden vom pU zudem OR, ARR und RR mit den zugehörigen 95 %-KI und p-Werten [für die Sicherheitsendpunkte, d. Verfasser] berechnet. Im Dossier macht der pU keine Angaben dazu, welche statistischen Tests verwendet wurden und ob die Berechnung unter Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.“</p> <p>Als Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung wurden wie im SAP vorgesehen „Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ [einschließlich aller PT, die im Zusammenhang mit einer Pneumonie dokumentiert wurden], „Priapismus“ (PT) und „Osteonekrose“ (PT) angesehen und von den Zusammenfassungen in den nachfolgenden Tabellen ausgeschlossen.</p> <p>Relative Risiken wurden unter Verwendung eines stratifizierten Mantel-Haenszel Tests, adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung (HU-Therapie zu Baseline (ja, nein), Region (Nordamerika, Europa, andere) und Alter (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert bezüglich der unerwünschten Ereignisse (UE) auf den Ergebnissen ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen („Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)), „Priapismus“ (PT) sowie „Osteonekrose“ (PT)).</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich insgesamt keine</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>bis 65 Jahre]), berechnet. Hierbei wurde ein paarweises Modell für Voxelotor 1.500 mg vs. Placebo verwendet. Bei fünf oder weniger Patienten mit Ereignis in einem Behandlungsarm konnten mit diesem Modell keine adjustierten relativen Risiken berechnet werden, weshalb die entsprechenden Angaben in den Tabellen unadjustierte relative Risiken darstellen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b> <i>Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie HOPE, ohne Ereignisse der Grunderkrankung; Sicherheitspopulation</i></p> <table border="1" data-bbox="293 930 1234 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 930 696 1161">Studie HOPE Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem...</i></th> <th data-bbox="696 930 875 1042">Voxelotor 1.500 mg N = 88</th> <th data-bbox="875 930 1055 1042">Placebo N = 91</th> <th data-bbox="1055 930 1234 1042">RR [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="696 1042 875 1161">Patienten mit Ereignis (n %)</th> <th data-bbox="875 1042 1055 1161">Patienten mit Ereignis (n %)</th> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1161 696 1273">UE</td> <td data-bbox="696 1161 875 1273">85 (96,6)</td> <td data-bbox="875 1161 1055 1273">82 (90,1)</td> <td data-bbox="1055 1161 1234 1273">1,08 [0,99; 1,17] 0,0633</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1273 696 1385">SUE</td> <td data-bbox="696 1273 875 1385">25 (28,4)</td> <td data-bbox="875 1273 1055 1385">23 (25,3)</td> <td data-bbox="1055 1273 1234 1385">1,14 [0,69; 1,88] 0,6052</td> </tr> </tbody> </table>	Studie HOPE Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem...</i>	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95 %-KI] p-Wert		Patienten mit Ereignis (n %)	Patienten mit Ereignis (n %)		UE	85 (96,6)	82 (90,1)	1,08 [0,99; 1,17] 0,0633	SUE	25 (28,4)	23 (25,3)	1,14 [0,69; 1,88] 0,6052	<p>bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) und Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid).</p>
Studie HOPE Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem...</i>	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95 %-KI] p-Wert															
	Patienten mit Ereignis (n %)	Patienten mit Ereignis (n %)																
UE	85 (96,6)	82 (90,1)	1,08 [0,99; 1,17] 0,0633															
SUE	25 (28,4)	23 (25,3)	1,14 [0,69; 1,88] 0,6052															

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	9 (10,2)	6 (6,6)	1,42 [0,53; 3,76] 0,4826	
	UE nach Schweregrad				
	Leicht	80 (90,9)	75 (82,4)	1,12 [1,00; 1,26] 0,0526	
	Moderat	67 (76,1)	69 (75,8)	1,02 [0,86; 1,21] 0,7970	
	Schwer (CTCAE-Grad ≥ 3)	29 (33,0)	34 (37,4)	0,90 [0,59; 1,38] 0,6276	
	Tödlich (CTCAE-Grad 5)	1 (1,1)	1 (1,1)	1,03 * [0,07; 16,28] 0,9810	
	Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis * Nicht adjustiert				

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>In der Studie HOPE bestand zwischen Voxelotor und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf irgendeinen der Sicherheitsendpunkte UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, Todesfälle, leichte, moderate und schwere UE.</p> <p><i>UE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei <math>\geq 10\%</math> der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation</i></p> <table border="1" data-bbox="293 890 1234 1345"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 890 692 1070">Studie HOPE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</th> <th data-bbox="692 890 871 1070">Voxelotor 1.500 mg N = 88</th> <th data-bbox="871 890 1050 1070">Placebo N = 91</th> <th data-bbox="1050 890 1234 1070">RR [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="692 1070 871 1225">Patienten mit Ereignis (n %)</th> <th data-bbox="871 1070 1050 1225">Patienten mit Ereignis (n %)</th> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1225 692 1345">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td data-bbox="692 1225 871 1345">13 (14,8)</td> <td data-bbox="871 1225 1050 1345">14 (15,4)</td> <td data-bbox="1050 1225 1234 1345">0,91 [0,45; 1,83] 0,7974</td> </tr> </tbody> </table>	Studie HOPE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95 %-KI] p-Wert		Patienten mit Ereignis (n %)	Patienten mit Ereignis (n %)		Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (14,8)	14 (15,4)	0,91 [0,45; 1,83] 0,7974	
Studie HOPE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95 %-KI] p-Wert											
	Patienten mit Ereignis (n %)	Patienten mit Ereignis (n %)												
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (14,8)	14 (15,4)	0,91 [0,45; 1,83] 0,7974											

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55 (62,5)	50 (54,9)	1,11 [0,87; 1,41] 0,4015	
	Diarrhoe	20 (22,7)	10 (11,0)	1,99 [0,98; 4,02] 0,0452	
	Übelkeit	17 (19,3)	9 (9,9)	1,77 [0,86; 3,62] 0,1138	
	Bauchschmerzen	13 (14,8)	10 (11,0)	1,44 [0,65; 3,22] 0,3622	
	Erbrechen	11 (12,5)	15 (16,5)	0,75 [0,35; 1,58] 0,4302	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (55,7)	46 (50,5)	1,14 [0,86; 1,51] 0,3558	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schmerzen	15 (17,0)	18 (19,8)	0,90 [0,49; 1,66] 0,7296	
	Fieber	13 (14,8)	7 (7,7)	2,50 [1,01; 6,16] 0,0370	
	Ermüdung	12 (13,6)	12 (13,2)	1,02 [0,50; 2,11] 0,9474	
	Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (11,4)	10 (11,0)	1,07 [0,46; 2,49] 0,8827	
	Leber- und Gallenerkrankungen	11 (12,5)	10 (11,0)	1,34 [0,56; 3,20] 0,5008	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (43,2)	44 (48,4)	0,90 [0,65; 1,25] 0,5377	
	Infektion der oberen Atemwege	13 (14,8)	14 (15,4)	1,00 [0,51; 1,98] 0,9996	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Harnwegsinfektion	9 (10,2)	13 (14,3)	0,72 [0,33; 1,59] 0,4288	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (12,5)	20 (22,0)	0,59 [0,29; 1,17] 0,1218	
	Untersuchungen	16 (18,2)	15 (16,5)	1,12 [0,58; 2,16] 0,7311	
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	46 (52,3)	47 (51,6)	1,02 [0,76; 1,36] 0,9014	
	Arthralgie	19 (21,6)	13 (14,3)	1,50 [0,78; 2,89] 0,2221	
	Rückenschmerzen	15 (17,0)	12 (13,2)	1,35 [0,65; 2,78] 0,4029	

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schmerzen in einer Extremität	12 (13,6)	19 (20,9)	0,67 [0,33; 1,35] 0,2468	
	Erkrankungen des Nervensystems	36 (40,9)	32 (35,2)	1,13 [0,76; 1,68] 0,5320	
	Kopfschmerz	28 (31,8)	23 (25,3)	1,24 [0,75; 2,05] 0,3896	
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (28,4)	28 (30,8)	0,95 [0,60; 1,49] 0,8108	
	Husten	8 (9,1)	10 (11,0)	0,81 [0,34; 1,96] 0,6465	
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (27,3)	22 (24,2)	1,13 [0,69; 1,84] 0,6465	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<div data-bbox="293 528 1232 651" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> </div> <p>Als UE ohne Ereignisse der Grunderkrankung bei mindestens 10 Patienten bestanden zwischen den beiden Studienarmen der Studie HOPE bis auf Diarrhoe (Voxelotor: 20/88 Pat., 22,7 %; Placebo: 10/91 Pat., 11,0 %; RR: 1,99; 95 %-KI: 0,98; 4,02; p = 0,0452) und Fieber (Voxelotor: 13/88 Pat., 14,8 %; Placebo: 7/91 Pat., 7,7 %; RR: 2,50; 95 %-KI: 1,01; 6,16; p = 0,0370) keine statistisch signifikanten Unterschiede von Voxelotor gegenüber Placebo. Diarrhoe oder Fieber führten bei keinem der Patientinnen und Patienten zu einem Studienabbruch (24).</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei ≥5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation</i></p> <table border="1" data-bbox="293 1109 1232 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1109 694 1228" rowspan="2">Studie HOPE Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse</th> <th data-bbox="694 1109 873 1228">Voxelotor 1.500 mg N = 88</th> <th data-bbox="873 1109 1052 1228">Placebo N = 91</th> <th data-bbox="1052 1109 1232 1228" rowspan="2">RR [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> <tr> <th data-bbox="694 1228 873 1350">Patienten mit Ereignis (n %)</th> <th data-bbox="873 1228 1052 1350">Patienten mit Ereignis (n %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1228 694 1350"></td> <td data-bbox="694 1228 873 1350"></td> <td data-bbox="873 1228 1052 1350"></td> <td data-bbox="1052 1228 1232 1350"></td> </tr> </tbody> </table>	Studie HOPE Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95 %-KI] p-Wert	Patienten mit Ereignis (n %)	Patienten mit Ereignis (n %)					
Studie HOPE Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse	Voxelotor 1.500 mg N = 88		Placebo N = 91	RR [95 %-KI] p-Wert								
	Patienten mit Ereignis (n %)	Patienten mit Ereignis (n %)										

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (5,7)	7 (7,7)	0,74 * [0,24; 2,24] 0,5926	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,4)	5 (5,5)	0,62 * [0,15; 2,52] 0,5043	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,3)	11 (12,1)	0,19 * [0,04; 0,82] 0,0267	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (4,5)	11 (12,1)	0,38 * [0,12; 1,14] 0,0831	
	Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis * Nicht adjustiert				
	Als schwere UE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei ≥5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, wurden in der Studie HOPE statistisch signifikante Vorteile von Voxelotor 1.500 mg gegenüber Placebo in Bezug auf allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Voxelotor: 2/88				

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Pat., 2,3 %; Placebo: 11/91 Pat., 12,3 %; RR: 0,19; 95 %-KI: 0,04; 0,82; p = 0,0267) beobachtet.</p> <p><i>SUE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei ≥5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation</i></p> <table border="1" data-bbox="286 805 1227 1292"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 805 689 1050">Studie HOPE SUE MedDRA-Systemorganklasse</th> <th data-bbox="689 805 869 927">Voxelotor 1.500 mg N = 88</th> <th data-bbox="869 805 1048 927">Placebo N = 91</th> <th data-bbox="1048 805 1227 1050">RR [95%-KI] p-Wert</th> </tr> <tr> <th></th> <th data-bbox="689 927 869 1050">Patienten mit Ereignis (n %)</th> <th data-bbox="869 927 1048 1050">Patienten mit Ereignis (n %)</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1050 689 1171">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td data-bbox="689 1050 869 1171">2 (2,3)</td> <td data-bbox="869 1050 1048 1171">5 (5,5)</td> <td data-bbox="1048 1050 1227 1171">0,41 * [0,08; 2,08] 0,2836</td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 1171 689 1292">Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td data-bbox="689 1171 869 1292">6 (6,8)</td> <td data-bbox="869 1171 1048 1292">8 (8,8)</td> <td data-bbox="1048 1171 1227 1292">0,75 [0,27; 2,10] 0,5850</td> </tr> </tbody> </table>	Studie HOPE SUE MedDRA-Systemorganklasse	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95%-KI] p-Wert		Patienten mit Ereignis (n %)	Patienten mit Ereignis (n %)		Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,3)	5 (5,5)	0,41 * [0,08; 2,08] 0,2836	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (6,8)	8 (8,8)	0,75 [0,27; 2,10] 0,5850	
Studie HOPE SUE MedDRA-Systemorganklasse	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95%-KI] p-Wert															
	Patienten mit Ereignis (n %)	Patienten mit Ereignis (n %)																
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,3)	5 (5,5)	0,41 * [0,08; 2,08] 0,2836															
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (6,8)	8 (8,8)	0,75 [0,27; 2,10] 0,5850															

Stellungnehmer: Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="288 528 1232 687"> <tr> <td data-bbox="288 528 694 687">Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td> <td data-bbox="694 528 873 687">6 (6,8)</td> <td data-bbox="873 528 1052 687">2 (2,2)</td> <td data-bbox="1052 528 1232 687">3,10 * [0,64; 14,96] 0,1584</td> </tr> </table> <p data-bbox="288 687 1232 810">Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; N: Anzahl Patienten; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis * Nicht adjustiert</p> <p data-bbox="288 810 1232 1034">In der Studie HOPE bestand zwischen Voxelotor und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf SUE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p data-bbox="288 1034 1232 1351">Die Gesamtschau der unerwünschten Ereignisse, die nicht der Grunderkrankung zuzurechnen sind, zeigt eine insgesamt sichere und gut verträgliche Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Voxelotor. Statistisch signifikante Nachteile in Bezug auf die Preferred Terms Diarrhoe und Fieber stehen einem statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf schwere UE der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ gegenüber. Diese Befunde werden nicht als relevant für die Bestimmung des Zusatznutzens von Voxelotor angesehen.</p>				Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (6,8)	2 (2,2)	3,10 * [0,64; 14,96] 0,1584	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (6,8)	2 (2,2)	3,10 * [0,64; 14,96] 0,1584						

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Sichelzellkrankheiten; 2021 [Stand: 16.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
2. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankhei“: 2. Auflage; 2020 [Stand: 16.08.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>.
3. Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta® 500 mg Filmtabletten: Stand der Information 02/2022; 2022 [Stand: 16.08.2022]. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. European Medicines Agency. Assessment report Oxbryta 2021 [Stand: 28.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxbryta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/oxbryta-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Oxbryta 2022 [Stand: 28.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/oxbryta-epar-orphan-maintenance-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/oxbryta-epar-orphan-maintenance-assessment-report_.pdf).
6. Global Blood Therapeutics Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 3 A; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5741/2022\\_05\\_15\\_Modul3A\\_Voxelotor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5741/2022_05_15_Modul3A_Voxelotor.pdf).
7. 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.
8. Sauntharajah Y. Targeting sickle cell disease root-cause pathophysiology with small molecules. *Haematologica* 2019; 104(9):1720–30. doi: 10.3324/haematol.2018.207530.
9. 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.
10. 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; 2022 [Stand: 23.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2022.2031967>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen 2020 [Stand: 28.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4560/2020-11-20\\_Kinder-RL\\_Sichelzellkrankheit-Screening\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4560/2020-11-20_Kinder-RL_Sichelzellkrankheit-Screening_BAnz.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Förderbekanntmachung des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur themenspezifischen Förderung von neuen Versorgungsformen gemäß § 92a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Weiterentwicklung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung

- (zweistufiges Verfahren) [Stand: 29.08.2022]. Verfügbar unter: [https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/media/272/2022-03-03\\_Foerderbekanntmachung\\_NVF\\_themenspezifisch\\_2022.pdf](https://innovationsfonds.g-ba.de/downloads/media/272/2022-03-03_Foerderbekanntmachung_NVF_themenspezifisch_2022.pdf).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A11-17\_Boceprevir\_Nutzenbewertung nach §35a 2011 [Stand: 28.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a11-17\\_boceprevir\\_nutzenbewertung\\_gemaess\\_35a\\_sgb\\_v.pdf?rev=117386](https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf?rev=117386).
  14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Boceprevir 2012 [Stand: 28.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1951/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Abirateron\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1951/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_ZD.pdf).
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir 2014 [Stand: 28.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2029/2014-07-17\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir\\_2014-02-01-D-091\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2029/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_BAnz.pdf).
  16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3274/2018-04-05\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir-nAWG\\_D-312\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3274/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_BAnz.pdf) 2018 [Stand: 29.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3274/2018-04-05\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir-nAWG\\_D-312\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3274/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_BAnz.pdf).
  17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis < 12 Jahre); 2021 [Stand: 29.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4664/2021-01-21\\_AM-RL-XII\\_Sofosbuvir\\_D-562\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4664/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_BAnz.pdf).
  18. Du M, van Ness S, Gordeuk V, Nouraie SM, Nekhai S, Gladwin M et al. Biomarker signatures of sickle cell disease severity. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 72:1–9. doi: 10.1016/j.bcmd.2018.05.001.
  19. Global Blood Therapeutics, Inc. 2.5. Clinical Overview; 2021.
  20. Ohene-Frempong K, Steven J. Weiner, Lynn A. Sleeper, Scott T. Miller, Stephen Embury, John W. Moehr et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood* 1998; (91):288–94.
  21. 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.
  22. Telfer Paul, Sara João Carvalho, Judith Ruzangi, Murat Arici. Association Between Hemoglobin Levels and End-Organ Damage in Sickle Cell Disease: A Retrospective Linked Primary and Secondary Care Database Analysis in England: P1488, EHA 2022 [Stand: 28.08.2022]. Verfügbar unter: [https://www.gbt.com/wp-content/uploads/2022/06/Telfer\\_P1488\\_Submitted-Poster.pdf](https://www.gbt.com/wp-content/uploads/2022/06/Telfer_P1488_Submitted-Poster.pdf).

23. Global Blood Therapeutics Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Voxelotor (Oxbryta®), Modul 4 A 2022 [Stand: 01.09.2022]. Verfügbar unter: [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).
24. Global Blood Therapeutics. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of Voxelotor Administered Orally to Patients with Sickle Cell Disease: GBT440-031; Final Clinical Study Report; 9.11.2020.

## 5.2 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	31.08.2022
Stellungnahme zu	Voxelotor (Oxbryta®), Sichelzellerkrankheit (Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Wirkstoff: Voxelotor, 15. August 2022)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Voxelotor (Oxbryta®) ist bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid angezeigt [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 15.08.2022 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [2].</p> <p>Der pU legt im Rahmen der Nutzenbewertung für Voxelotor Daten aus der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebo-kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie HOPE vor [3].</p> <p><b>Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Die chronische hämolytische Anämie ist ein Hauptmerkmal der Sichelzellerkrankung (SCD), welches Patient:innen ein Leben lang begleitet und mit diversen klinischen Folgekomplikationen einhergeht [4].</p> <p>Der Schweregrad einer Anämie lässt sich mittels des Laborparameters Hämoglobin (Hb) bestimmen, wobei ein niedrigerer Hb-Wert eine schwerere Anämie anzeigt. Somit stellt der Hb-Wert ein klinisch- und patientenrelevantes Maß zur Beurteilung der Anämie dar.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient:innen mit symptomatischer Anämie haben einen großen Leidensdruck aufgrund von unspezifischen Symptomen wie Fatigue, verminderter Belastbarkeit, Tachykardie, Kurzatmigkeit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und verminderter kognitiver Funktion [4, 5]. Diese haben eine negative Auswirkung auf die Lebensqualität, das soziale Leben und das emotionales Wohlbefinden der Patient:innen [6,7]. Die S2k-Leitlinie „Sichelzellerkrankheit“ betont jedoch, dass bei symptomfreien, stark anämischen Patient:innen nicht auf einen komplikationsfreien Verlauf geschlossen werden kann [4]. Dies lässt sich darauf begründen, dass bei chronische Anämien Gewebe und Organe nur unzureichend mit Sauerstoff versorgt werden, was zu Organkomplikationen z.B. des kardio- und zerebrovaskulären Systems führen kann [8].</p> <p>Die Behandlungsoptionen für symptomatische Anämien, sowohl im vorliegenden Anwendungsgebiet als auch in anderen Anämie-assoziierten Indikationen, ist begrenzt [4]. Eine wichtige Therapiesäule stellt die Erythrozyten-Transfusion dar, welche jedoch mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen und Folgekomplikationen verbunden ist [4,9]. Hierzu zählen unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eisenüberladung (Siderose) des Organismus: Regelmäßige Transfusionen können zu schädlichen Eiseneinlagerungen führen, welche wiederum mit Organschäden und -versagen verbunden sein können. Zu den betroffenen Organen zählen insbesondere Leber, Herz und endokrine Organe. [10,11]</li></ul>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eisenchelatoren können bei der Eisenelimination helfen, sind jedoch selbst mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden [9].</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Akute klinische Reaktionen: Hierzu zählen sowohl (milde bis schwere) allergische Reaktionen als auch lebensbedrohliche, wenn auch selten auftretende, transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz (transfusion-related acute lung injury, TRALI), transfusionsassoziierte Volumenüberladung (transfusion-associated circulatory overload, TACO) sowie septische und hämolytische Transfusionsreaktionen [7,9].</li><li>• Transfusionsbedingte virale und bakterielle Infektionen [9]</li><li>• Alloimmunisierung: Diese kann aufgrund der Bildung von Antikörpern gegen spezifische Erythrozyten-Antigene bei 20-80% der Patient:innen mit Sichelzellerkrankung auftreten und zu einer lebensbedrohlichen Autoimmunhämolyse führen [9,12].</li></ul> <p>Sowohl die S2k-Leitlinie „Sichelzellerkrankung“ als auch die Bundesärztekammer (BÄK) empfiehlt, Transfusionen grundsätzlich nur zurückhaltend und erst nach Prüfen anderer Maßnahmen, einzusetzen [4,13].</p> <p>Durch das begrenzte therapeutische Spektrum und den damit verbundenen teils schwerwiegenden Nebenwirkungen ergibt sich ein hoher therapeutischer Bedarf an weiteren, innovativen</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsmöglichkeiten für Indikationen, die mit einer Anämie verbunden sind.</p> <p>Neue Behandlungsoptionen sollten einerseits auf eine verbesserte Kontrolle der Anämie abzielen, um bei Patient:innen, die an einer symptomatischen Anämie leiden, die Lebensqualität zu verbessern und die teils schwerwiegenden Folgekomplikationen zu verhindern, die unabhängig von der Symptomlast auftreten können [4]. Andererseits sollten neue Behandlungsoptionen auch das Ziel haben, transfusionsbedingte Komplikationen durch die Reduktion der Transfusionslast zu vermeiden beziehungsweise eine Transfusionsfreiheit zu erreichen.</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Ein verbesserter Hb-Wert geht insgesamt mit einer reduzierten Anämie Symptomatik und einem entsprechend verminderten Risiko anämiebedingter Folgekomplikationen einher. Demnach sollten die Endpunkte „Hb-Ansprechrage“ und „Hb-Änderung“ als patientenrelevante Endpunktkategorien Eingang in die vorliegende Nutzenbewertung finden.</p> <p>Außerdem sollten die Reduktion einer Transfusionslast sowie das Erreichen einer Transfusionsfreiheit grundsätzlich in Indikationen, die mit einer symptomatischen Anämie verbunden sind, als patientenrelevante Endpunktkategorien anerkannt werden.</p>	<p>Als Hämoglobin-Ansprechrage in Woche 24 war in der Studie HOPE ein Anstieg des Hb-Wertes um &gt; 1 g/dl definiert. Die Operationalisierung des Endpunktes Änderung der Hämolyse gegenüber Baseline beinhaltet die Bestimmung von unkonjugiertem (indirektem) Bilirubin, der Retikulozytenzahl (absolut und prozentual) und der Lactatdehydrogenase (LDH) in Woche 24. Demnach basieren diese Endpunkte ausschließlich auf Laborparametern.</p> <p>Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet und sind als Surrogatendpunkte anzusehen.</p> <p>Der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ war in der Studie HOPE definiert als Anteil der Personen, die ab der Randomisierung bis Woche 72 nicht mit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden.</p> <p>In Anwendungsgebieten, in denen Patientinnen und Patienten auf regelmäßige Erythrozyten-Transfusionen angewiesen sind, kann eine langfristige Vermeidung entsprechender Transfusionen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.</p> <p>Gemäß den Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren sind Erythrozyten-Transfusion jedoch bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit nur in Ausnahmefällen zur Behandlung der mit der Sichelzellerkrankheit</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einhergehenden Anämie angezeigt. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mit regelmäßigen Erythrozyten-Transfusionen (chronisch, prophylaktisch oder präventiv) behandelt werden, von einer Teilnahme an der Studie HOPE ausgeschlossen.</p> <p>Der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta 500 mg Filmtabletten. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023693> [Zugriff am: 25.08.2022].
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (2022). 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, Datum der Veröffentlichung: 15. August 2022. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5744/2022-05-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Voxelotor\\_D-813.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5744/2022-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Voxelotor_D-813.pdf) [Zugriff am: 25.08.2022]
- [3] Global Blood Therapeutics Germany GmbH (2022). Modul 4 A - Hämolytische Anämie infolge Sichelzellerkrankheit. Online verfügbar unter: [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) [Zugriff am: 26.08.2022].
- [4] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (2020). AWMF-S2k-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit. Version 2.0. Online verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-016.html> [Zugriff am 26.08.2022].
- [5] Fishbane, Steven, and Bruce Spinowitz. "Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018." American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation vol. 71,3 (2018): 423-435. doi:10.1053/j.ajkd.2017.09.026
- [6] Wiklund, Ingela et al. "Symptoms and impacts associated with anemia of chronic kidney disease (CDK)." Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research vol. 15,7 (2012): A516. doi: 10.1016/j.jval.2012.08.1764
- [7] Shah, Farrukh T et al. "Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia." Blood reviews vol. 37 (2019): 100588. doi:10.1016/j.blre.2019.100588
- [8] Sundd, Prithu et al. "Pathophysiology of Sickle Cell Disease." Annual review of pathology vol. 14 (2019): 263-292. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838
- [9] Celgene GmbH (2020). Modul 3 A - Erwachsene Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3854/2020-07-27\\_Modul3A\\_Luspatercept.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3854/2020-07-27_Modul3A_Luspatercept.pdf) [Zugriff am: 26.08.2022]
- [10] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (2022). AWMF-S2k-Leitlinie 025/029: Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. Version 3.1. Online verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-029.html> [Zugriff am 26.08.2022].
- [11] Taher, Ali T, and Maria Domenica Cappellini. "How I manage medical complications of  $\beta$ -thalassemia in adults." Blood vol. 132,17 (2018): 1781-1791. doi:10.1182/blood-2018-06-818187
- [12] Global Blood Therapeutics Germany GmbH (2022). Modul 3 A - Hämolytische Anämie infolge Sichelzellerkrankheit. Online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5741/2022\\_05\\_15\\_Modul3A\\_Voxelotor.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5741/2022_05_15_Modul3A_Voxelotor.pdf) [Zugriff am: 26.08.2022].
- [13] Bundesärztekammer (2021). Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie), Gesamtnovelle 2017 mit Erratum und Anpassungen und umschriebener Fortschreibung 2021. Online

verfügbar unter: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH\\_Lese.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH_Lese.pdf) [Zugriff am 26.08.2022]

### 5.3 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	30.08.2022
Stellungnahme zu	Voxelotor/Oxbryta®
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH Brucknerstraße 1 55127 Mainz Dr. Peter Kiencke

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte am 15.08.2022 eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden für den Wirkstoff Voxelotor (Oxbryta®) der Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. veröffentlicht.</p> <p>Voxelotor ist zugelassen zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren.</p> <p>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.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämoglobin-Ansprechrage (Hb-Ansprechrage)</p> <p>Für den Endpunkt „Hb-Ansprechrage“ zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Voxelotor (RR = 7,69 (95%-KI: [3,57; 16,67])); p &lt;0,001)</p> <p>Der primäre Endpunkt „Hb-Ansprechrage“ definiert als Hb-Anstieg von &gt;1 g/dl, gegenüber dem Ausgangswert, wird aber nur im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, weil aus Sicht des G-BA die Patientenrelevanz des Endpunktes nicht gegeben ist und daher die Validität des Endpunktes vom G-BA nicht beurteilt, werden kann.</p> <p>Position Novo Nordisk</p> <p>Unter dem Begriff der Sichelzellerkrankung (SCD) werden Erkrankungen zusammengefasst, die pathophysiologisch durch das Hämoglobin S (HbS) verursacht werden. Definitionsgemäß liegt der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin (Hb) bei einer SCD über 50%. [1,2]</p> <p>Bei Patienten mit SCD besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem niedrigeren Hb und dem Schweregrad der Anämie und ausgewählten klinischen Komplikationen von SCD (z. B. zerebrovaskuläre Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Vorhandensein von Albuminurie, erhöhter geschätzter systolischer Druck der Lungenarterie und erhöhte Sterblichkeit). Maßnahmen zur Verringerung des Auftretens hämolytischer Anämien und damit zur Erhöhung der Hämoglobinkonzentration können daher bei SCD einen klinischen Nutzen bringen. Bereits geringe Unterschiede der</p>	<p>Als Hämoglobin-Ansprechrage in Woche 24 war in der Studie HOPE ein Anstieg des Hb-Wertes um &gt; 1 g/dl definiert. Die Operationalisierung des Endpunktes Änderung der Hämolysse gegenüber Baseline beinhaltet die Bestimmung von unkonjugiertem (indirektem) Bilirubin, der Retikulozytenzahl (absolut und prozentual) und der Lactatdehydrogenase (LDH) in Woche 24. Demnach basieren diese Endpunkte ausschließlich auf Laborparametern.</p> <p>Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet und sind als Surrogatendpunkte anzusehen.</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämoglobinkonzentration (Erhöhungen bis zu 1 g/dL) werden als klinisch relevant eingestuft. Zudem gilt die Veränderung der Hämoglobinkonzentration als objektiver und etablierter klinisch relevanter Surrogat Parameter, der direkt mit dem klinischen Nutzen bei SCD in Verbindung steht. [1, 2, 3]</p> <p>Novo Nordisk geht nach derzeitigem Stand des medizinischen Wissens davon aus, dass der Endpunkt Verbesserung des Gesamthämoglobins operationalisiert, wie im Voxelotor-Dossier als „Hb-Ansprechrage“ ein patientenrelevanter Endpunkt bei Patienten mit SCD ist und in der frühen Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt vom G-BA für den Nachweis eines Zusatznutzens berücksichtigt werden sollte.</p>	

## Literaturverzeichnis

- [1] Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH): AWMF-S2kLeitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“; 2. Auflage vom 2. Juli 2020. Verfügbar unter: [https://www.sichelzellkrankheit.info/app/download/9999280585/AWMFLeitlinie+SCD+V2\\_0.pdf?t=1594220957](https://www.sichelzellkrankheit.info/app/download/9999280585/AWMFLeitlinie+SCD+V2_0.pdf?t=1594220957).
- [2] DGHO Onkopedia Leitlinien. Sichelzellkrankheiten.  
Verfügbar unter:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>. Stand: September 2020
- [3] Frédéric et al.: Sickle Cell Disease, N Engl J Med 2017;376:1561-73.

#### 5.4 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	02.09.2022
Stellungnahme zu	Voxelotor/Oxbryta®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

#### Liste der Abkürzungen

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
SGB V	5. Sozialgesetzbuch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Patientenrelevanz des Endpunkts „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“</u></b></p> <p>Auf Seite 20 der Nutzenbewertung wird ausgeführt, dass der Endpunkt Erythrozyten-Transfusionsfreiheit mangels Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird.</p> <p>Der Argumentation, dass die Nicht-Berücksichtigung des Endpunktes an einer mangelnden Patientenrelevanz liegt, kann nicht gefolgt werden.</p> <p>In der Nutzenbewertung wird die Patientenrelevanz von Transfusionen wie folgt beschrieben: „In Anwendungsgebieten, in denen Patientinnen und Patienten auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, kann eine langfristige Vermeidung einer Transfusion als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft werden.“</p> <p>Die Patientenrelevanz einer Transfusionsfreiheit wurde ebenfalls bereits in anderen Verfahren und Beratungen als patientenrelevant anerkannt: Eine langfristige Vermeidung von Transfusionen bzw. das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit wurde daher bereits in der Nutzenbewertung von Luspatercept als patientenrelevant angesehen (1).</p> <p>Daraus lässt sich generell eine Patientenrelevanz der Erythrozyten-Transfusionsfreiheit ableiten.</p> <p>In der vorliegenden Indikation wurde in der zulassungsbegründenden Studie HOPE die Patientenpopulation auf diejenigen Patienten beschränkt, die keine regelmäßigen geplanten Transfusionen erhielten (2). Es ist nachvollziehbar, daraus eine dadurch entstandene potenzielle Verzerrung auf Endpunktebene abzuleiten. Dies ist jedoch kein Indiz für mangelnde Patientenrelevanz, denn die generelle Patientenrelevanz eines Endpunkts kann aus Sicht von Novartis nicht</p>	<p>Der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ war in der Studie HOPE definiert als Anteil der Personen, die ab der Randomisierung bis Woche 72 nicht mit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden.</p> <p>In Anwendungsgebieten, in denen Patientinnen und Patienten auf regelmäßige Erythrozyten-Transfusionen angewiesen sind, kann eine langfristige Vermeidung entsprechender Transfusionen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.</p> <p>Gemäß den Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren sind Erythrozyten-Transfusion jedoch bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit nur in Ausnahmefällen zur Behandlung der mit der Sichelzellerkrankheit einhergehenden Anämie angezeigt. Zudem waren Patientinnen und Patienten, die mit regelmäßigen Erythrozyten-Transfusionen (chronisch, prophylaktisch oder präventiv) behandelt werden, von einer Teilnahme an der Studie HOPE ausgeschlossen.</p> <p>Der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ wird daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pauschal durch eine vorgenommene Selektion der beobachteten Patienten „verloren gehen“.</p> <p>Damit ist aus Sicht von Novartis ist eine Erythrozyten-Transfusionsfreiheit auch im vorliegenden Therapiegebiet ein patientenrelevanter Endpunkt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	-	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). Bundesanzeiger2021.
2. Global Blood Therapeutics Germany GmbH. Voxelotor (Oxbryta®) Modul 4 A Hämolytische Anämie infolge Sichelzellkrankheit: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen2022 02.09.2022. Available from: [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).

## 5.5 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	31. August 2022
Stellungnahme zu	Voxelotor / Oxbryta
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den therapeutischen Kontext</u></p> <p>Der Wirkstoff Voxelotor ist zugelassen zur Behandlung der hämolytischen Anämie infolge Sichelzellerkrankung (SCD) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid. Der oral einzunehmende Wirkstoff Voxelotor bindet reversibel an Hämoglobin, stabilisiert den Zustand des sauerstoffhaltigen Hämoglobins und verhindert so die Polymerisation von HbS, indem es die Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff erhöht.</p> <p>SCD ist eine seltene genetische Erkrankung des Hämoglobins, die dazu führt, dass rote Blutkörperchen anstatt ihrer gesunden, runden Form eine Sichelform annehmen können. Als Folge ist die Lebensdauer der roten Blutkörperchen um ca. 90% stark verkürzt, was zu einer hämolytischen Anämie führt. Die durch die Sichelzellen ausgelösten chronischen Durchblutungsstörungen können sich in vasookklusiven Krisen akut verschlechtern.</p> <p>Durch die Vasookklusion und die hämolytische Anämie werden im Laufe der Zeit sämtliche Organe des Körpers geschädigt und die Lebenserwartung ist auch in westlichen Industrieländern deutlich reduziert. Das Leiden ist weltweit die häufigste monogene Erbkrankheit, in Deutschland sowie anderen europäischen Ländern hat sie jedoch den Status einer Orphan Disease. Voxelotor wurde als Arzneimittel für Seltene Leiden (Orphan Drug) ausgewiesen.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die aktuell am häufigsten genutzte Therapie ist das Medikament Hydroxycarbamid, welches den Körper anregt, fötales Hämoglobin zu bilden, das nicht sichelt. Es ist für den Einsatz bei Kindern ab zwei Jahren zugelassen. Bei Patienten ab 16 Jahren, für die Hydroxycarbamid nicht geeignet oder unzureichend ist, kann seit Ende 2020 ein weiterer Wirkstoff zur Prävention wiederkehrender vasookklusiver Krisen alternativ oder in Kombination mit Hydroxycarbamid eingesetzt werden. Die Anzahl an medikamentösen Behandlungsoptionen ist im Vergleich mit vielen anderen schweren und chronischen Erkrankungen sehr gering.</p> <p>Da die zugelassenen Therapien für die Prävention der vasookklusiven Krisen eingesetzt werden, besteht insbesondere ein ungedeckter medizinischer Bedarf an Behandlungen für die mit der Erkrankung einhergehende hämolytische Anämie. So wurde die Entwicklung von Voxelotor auch im Rahmen des PRIME-Programms (Priority Medicines) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA gefördert, das eine frühzeitige und verstärkte wissenschaftliche und regulatorische Unterstützung für vielversprechende Arzneimittel vorsieht, die einen ungedeckten medizinischen Bedarf decken könnten.</p> <p>Basierend auf einem umfangreichen Studienprogramm mit einer verblindeten Beobachtungszeit von 72 Wochen und einer darüber hinaus gehenden offenen Weiterbeobachtung wurde Voxelotor zugelassen, so dass nun ein Wirkstoff zur Verfügung steht, der diesen ungedeckten Bedarf adressiert.</p>	
<u>Patientenrelevanz verschiedener Morbiditätsendpunkte anerkennen</u>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die „Veränderung des Hb-Werts“ wird aufgrund einer fehlenden Patientenrelevanz in der Dossierbewertung aktuell nicht berücksichtigt, da insb. die Anforderung an eine Validierung des Hb-Werts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht erfüllt seien.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) führt im Dossier aus, dass die Diagnosestellung einer chronischen hämolytischen Anämie, eines Leitsymptoms der Sichelzellerkrankung, anhand der Messung des Hb-Werts erfolgt. Auch wenn eine mittels Hb-Wert diagnostizierte Anämie nicht in jedem Fall direkt für den Patienten spürbar sein sollte, so ist sie dennoch patientenrelevant, da mit dieser unstrittig und aufgrund der physiologischen Zusammenhänge eindeutig bestimmbar gesundheitlich relevante und in der Folge spürbare Beeinträchtigungen einhergehen. Diese Zusammenhänge sind auch, wenn diese ggf. nicht im Sinne der Dossierbewertung vollständig validiert sein sollten, hinreichend valide, um aus einer positiven Veränderung des Hb-Werts auf eine sich positiv für den Patienten auswirkende Krankheitsentwicklung schließen zu können.</p> <p>Der G-BA sollte den Endpunkt „Veränderung des Hb-Werts“ daher als patientenrelevant berücksichtigen.</p> <p>Auch der Endpunkt „Hämolyse“ wird in der Dossierbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz aktuell nicht berücksichtigt.</p> <p>Der pU hat im Dossier mit Verweis auf den EPAR ausgeführt, dass das Ausmaß der Hämolyse einen relevanten Einfluss auf den Schweregrad von Symptomen und Komplikationen bei einer SCD hat und eine Schädigung fast aller Organe zur Folge haben kann. Diese Zusammenhänge sind, auch wenn diese ggf. nicht im Sinne des G-BA vollständig validiert sein sollten, hinreichend valide, um aus einer</p>	<p>Als Hämoglobin-Ansprechrage in Woche 24 war in der Studie HOPE ein Anstieg des Hb-Wertes um &gt; 1 g/dl definiert. Die Operationalisierung des Endpunktes Änderung der Hämolyse gegenüber Baseline beinhaltet die Bestimmung von unkonjugiertem (indirektem) Bilirubin, der Retikulozytenzahl (absolut und prozentual) und der Lactatdehydrogenase (LDH) in Woche 24. Demnach basieren diese Endpunkte ausschließlich auf Laborparametern.</p> <p>Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet und sind als Surrogatendpunkte anzusehen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
positiven Veränderung des Endpunkts „Hämolyse“ auf eine sich positiv für den Patienten auswirkende erlebbare Krankheitsverbesserung schließen zu können. Der G-BA sollte den Endpunkt „Hämolyse“ daher als patientenrelevant berücksichtigen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5.9.2022
Stellungnahme zu	Voxelotor (Oxbryta)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2022 eine Nutzenbewertung zu Voxelotor (Oxbryta) von Global Blood Therapeutics Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Voxelotor wird bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid für die Behandlung von hämolytischer Anämie infolge einer Sichelzellerkrankung angewendet.</p> <p>In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Zulassungsstudie sieht die G-BA-Geschäftsstelle keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies vor allem mit der Verbesserung des Hb-Wertes und der Reduktion der Hämolyse.</p>	
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (wie z.B. zu Hämoglobin-Werten und Hämolyse) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzenträgend einstuft.</p>	<p>Als Hämoglobin-Ansprechrage in Woche 24 war in der Studie HOPE ein Anstieg des Hb-Wertes um &gt; 1 g/dl definiert. Die Operationalisierung des Endpunktes Änderung der Hämolyse gegenüber Baseline beinhaltet die Bestimmung von unkonjugiertem (indirektem) Bilirubin, der Retikulozytenzahl (absolut und prozentual) und der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Lactatdehydrogenase (LDH) in Woche 24. Demnach basieren diese Endpunkte ausschließlich auf Laborparametern.</p> <p>Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet und sind als Surrogatendpunkte anzusehen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## 5.7 Stellungnahme: DGHO

Datum	5. September 2022
Stellungnahme zu	Voxelotor (Oxbryta®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Voxelotor (Oxbryta®) ist das zweite Verfahren für ein neues Arzneimittel bei der Sichelzellerkrankung. Voxelotor ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) <math>\geq 12</math> Jahren Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankung. Voxelotor kann alleine oder in Kombination mit Hydroxycarbamid (HC) angewendet werden. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens</b></p> <table border="1" data-bbox="165 831 1370 1034"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf die früher übliche Bezeichnung „Sichelzellanämie“ sollte entsprechend der internationalen Nomenklatur zugunsten des Begriffs Sichelzellerkrankung verzichtet werden, auch wenn in diesem Verfahren - entsprechend der Zulassung - die Anämie im Vordergrund steht.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die HOPE-Studie (EudraCT2016-003370-40), eine dreiarmlige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Voxelotor versus Placebo (+/- HC). Bewertet wird nur die Dosierung von Voxelotor 1.500 mg/Tag.</li> </ul>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-		
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA														
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voxelotor führte zur signifikanten Steigerung der Rate von Pat. mit einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration (Hb) um &gt;1g/dL nach 24 Wochen (51,1% vs. 6,5% (p &lt;0,001)).</li> <li>• Die Rate therapieassoziierter Nebenwirkungen war mit der Placebogruppe vergleichbar.</li> </ul> <p>Voxelotor ist ein Hämoglobin S (HbS)-Polymerisationshemmer, der mit einer 1:1-Stöchiometrie an HbS bindet und eine erhöhte Verteilung in die Erythrozyten zeigt. Durch die Erhöhung der Affinität von Hb zu Sauerstoff zeigt Voxelotor eine dosisabhängige Hemmung der HbS-Polymerisation. Voxelotor hemmt die Sichelbildung der Erythrozyten und verbessert die Deformierbarkeit der Erythrozyten. Voxelotor wird oral appliziert und sollte täglich eingenommen werden. Die Steigerung der Hämoglobinkonzentration könnte das Risiko für langfristige Morbidität potenziell reduzieren.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Der Begriff Sichelzellerkrankung umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch das Hämoglobin S - allein oder in Kombination mit einer anderen <math>\beta</math>-Globin-Mutation - verursacht werden [1, 2]. Das HbS bildet dabei mit mindestens 50% (zumeist weit mehr) den Hauptanteil des roten Blutfarbstoffs. Häufige Phänotypen sind die homozygote (HbSS)-Sichelzellerkrankung, die compound heterozygoten HbS-<math>\beta</math>-Thalassämien (HbS-<math>\beta^+</math> bzw. HbS-<math>\beta^0</math>-Thalassämie) und die HbSC-Krankheit. Seltener sind andere Kombinationsformen wie HbSD, und HbS OArab, HbS Lepore und HbSE.</p> <p>Die Sichelzellerkrankung ist in Deutschland eine seltene Erkrankung. Inzidenz und Prävalenz haben aber in den letzten Jahren durch die Migration deutlich zugenommen. In Deutschland lebten 2017 schätzungsweise mindestens 3.000 Kinder und Erwachsene mit Sichelzellerkrankheiten [3].</p> <p>Die Prognose von Pat. mit Sichelzellerkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten langsam verbessert. In Ländern mit Neugeborenen-Screening erreichen heute 85 bis 90% aller Kinder mit Sichelzellerkrankheiten das Erwachsenenalter [4]. Idealerweise wird die Diagnose durch das Neonatal-Screening gestellt, das seit kurzem auch in Deutschland eingeführt wurde. Bei asymptomatischem Krankheitsverlauf oder bei Immigranten aus</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ländern mit ungenügendem medizinischem Standard kann sich die Diagnosestellung bis ins Erwachsenenalter verzögern.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Das Krankheitsbild bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wird von zwei Symptomenkomplexen bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vaskuläre Komplikationen (vasookklusive Krisen (VOCs)) mit zunehmenden, chronischen Organschäden, die sich bereits im Kindesalter manifestieren können (siehe frühe Nutzenbewertung von Voxelotor) und</li> <li>- hämolytische z. T. symptomatische (transfusionspflichtige) Anämie.</li> </ul> <p>Die Anämie erhöht die Morbidität. In einer aktuellen Metaanalyse von 41 Studien korrelierte die Anämie mit einem erhöhten Risiko für cerebrovaskuläre Komplikationen, Albuminurie (als Parameter im Hinblick auf eine sich manifestierende Nierenfunktionsverschlechterung), pulmonal-arterieller Hypertonie und verkürzter Lebenserwartung [5]. In einer Modellrechnung reduzierte eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration um 1 g/dL das Komplikationsrisiko um 41-64%.</p> <p>Therapiestrategien zur Linderung oder Prävention von sekundären/weiteren Komplikationen bei Pat. mit Sichelzellkrankheiten sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allogene Stammzelltransplantation,</li> <li>- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten / chronische Austauschtransfusionen,</li> <li>- Hydroxycarbamid,</li> <li>- Crizanlizumab,</li> <li>- Voxelotor.</li> </ul> <p>Ein kritischer Pathomechanismus bei der Sichelzellkrankheit ist die Polymerisation von desoxygeniertem HbS zu langen Ketten, die zu der charakteristischen, namensgebenden Formveränderung der Erythrozyten führt.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Voxelotor ist ein polyaromatisches Aldehyd. Es bindet reversibel an Hämoglobin und stabilisiert es in seiner oxygenierten Form. Dadurch wird die HbS-Polymerisation verhindert.</p> <p>Ergebnisse randomisierter Studien mit Voxelotor sind in <a href="#">Tabelle 2</a> zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Voxelotor bei der Sichelzellerkrankheit</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie<sup>1</sup></th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Hb Ansprechrate<sup>1</sup></th> <th>vasookklusive Schmerzkrisen<sup>2</sup></th> <th>Todesfälle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HOPE [6, 7],</td> <td>Hb 5,5 – 10,5 g/dL, 1-10 vasookklusive Krisen innerhalb von 12 Monaten</td> <td>Placebo</td> <td>Voxelotor 1.500 mg</td> <td>182</td> <td>7 vs 51<sup>3</sup> 0,13<sup>4</sup> p &lt; 0,0001</td> <td>11,6 vs 12,4 0,86 p = 0,402</td> <td>2 vs 2</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Hb Ansprechrate Anzahl der Pat. mit einem Hb-Anstieg &gt;1g/dL nach 24 Wochen, in %; <sup>3</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>4</sup> Relatives Risiko (RR) für neue Therapie;</p>								Studie <sup>1</sup>	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb Ansprechrate <sup>1</sup>	vasookklusive Schmerzkrisen <sup>2</sup>	Todesfälle	HOPE [6, 7],	Hb 5,5 – 10,5 g/dL, 1-10 vasookklusive Krisen innerhalb von 12 Monaten	Placebo	Voxelotor 1.500 mg	182	7 vs 51 <sup>3</sup> 0,13 <sup>4</sup> p < 0,0001	11,6 vs 12,4 0,86 p = 0,402	2 vs 2
Studie <sup>1</sup>	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb Ansprechrate <sup>1</sup>	vasookklusive Schmerzkrisen <sup>2</sup>	Todesfälle																
HOPE [6, 7],	Hb 5,5 – 10,5 g/dL, 1-10 vasookklusive Krisen innerhalb von 12 Monaten	Placebo	Voxelotor 1.500 mg	182	7 vs 51 <sup>3</sup> 0,13 <sup>4</sup> p < 0,0001	11,6 vs 12,4 0,86 p = 0,402	2 vs 2																

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Voxelotor</b></p> <p><b>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Eine ZVT wurde entsprechend dem Status als Orphan Drug nicht festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist Best Supportive Care. Diese wurde in beiden Armen umgesetzt, einschl. des Einsatzes von Hydroxycarbamid.</p>	
	<p><b>4.2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, dreiarmlige, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie HOPE zum Vergleich von Voxelotor versus Placebo. Aufgenommen wurden Pat. im Alter von 12-65 Jahren. Die Studie war dreiarmlig:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo</li> <li>- Voxelotor 900 mg / Tag</li> <li>- Voxelotor 1.500 mg / Tag</li> </ul> <p>Das mittlere Alter der Pat. lag bei 28, das mediane Alter bei 26 Jahren.</p> <p>Die Zulassung von Voxelotor erfolgte für die Dosierung von 1.500 mg. Die Studie wurde in 12 Ländern durchgeführt, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie HOPE vorgelegt. In dieser dreiarmligen Studie wurde eine Behandlung mit Voxelotor in zwei verschiedenen Dosierungen (900 mg/Tag und 1500 mg/Tag) gegenüber einer Behandlung mit Placebo verglichen. Die Nutzenbewertung basiert auf dem Vergleich des Studienarms mit der zulassungskonformen Voxelotor-Dosierung von 1500 mg/Tag (Interventionsarm; N = 90) und dem Placebo-Studienarm (Vergleichsarm; N = 92).</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3.                    Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1.                Gesamtüberlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war kein formaler Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Studienarmen starben je 2 Pat.</p>	<p>Das Gesamtüberleben wurde in der Studie HOPE nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst, wobei in beiden Studienarmen jeweils zwei Todesfälle deskriptiv berichtet wurden.</p> <p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
	<p><b>4. 3. 2.                Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1.            Anämie / Hämoglobingehalt</b></p> <p>Die Rate von Pat. mit einem Anstieg des Hämoglobingehaltes nach 24 Wochen um &gt;1g/dL war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Endpunkt wurde bei 51% der Pat. im Voxelotor 1.500 mg – Arm, bei 33% der Pat. im Voxelotor 900 mg-Arm und bei 7% der Pat. im Placebo-Arm erreicht. Der mediane Hb-Gehalt stieg im Voxelotor 1.500 mg–Arm um 1,1 g/dL, im Voxelotor 900 mg-Arm um 0,6 g/dL und sank um 0,1 g/dL im Placebo-Arm.</p> <p>Bei der Zahl der erforderlichen Erythrozytentransfusionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Voxelotor und Placebo.</p>	<p>Als Hämoglobin-Ansprechrage in Woche 24 war in der Studie HOPE ein Anstieg des Hb-Wertes um &gt; 1 g/dl definiert. Die Operationalisierung des Endpunktes Änderung der Hämolyse gegenüber Baseline beinhaltet die Bestimmung von unkonjugiertem (indirektem) Bilirubin, der Retikulozytenzahl (absolut und prozentual) und der Lactatdehydrogenase (LDH) in Woche 24. Demnach basieren diese Endpunkte ausschließlich auf Laborparametern.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 2. Hämolyse</b></p> <p>Parameter der Hämolyse sind indirektes Bilirubin, LDH und Retikulozytenzahl. Das indirekte Bilirubin sank bei 29,1% der Pat. im Voxelotor 1.500 mg - Arm, bei 20,3% der Pat. im Voxelotor 900 mg - Arm und bei 3,2% der Pat. im Placebo-Arm. Die Retikulozytenzahl und der LDH-Wert sanken, aber statistisch nicht signifikant.</p>	<p>Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet und sind als Surrogatendpunkte anzusehen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 3. Vasookklusive Krisen</b></p> <p>Die Inzidenzrate VOCs und die Zeit bis zum Auftreten einer VOC waren sekundäre Studienendpunkte. Die adjustierte, annualisierte Rate betrug 2,77 im Voxelotor 1.500 mg-Arm, 2,76 im Voxelotor 900 mg-Arm und 3,19 im Placebo-Arm. Numerisch war die Rate unter Voxelotor niedriger als unter Placebo, aber nicht statistisch signifikant.</p>	<p>Mit der Sichelzellerkrankung einhergehende vasookklusive Schmerzkrisen und weitere für die Patientinnen und Patienten spürbare vasookklusive Komplikationen werden als patientenrelevante Ereignisse betrachtet.</p> <p>In der Studie HOPE war das Ereignis einer vasookklusiven Schmerzkrise definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mittelstarke bis starke Schmerzen über eine Dauer von mindestens zwei Stunden</li> <li>• keine andere Schmerzursache als ein vasookklusives Ereignis</li> <li>• Notwendigkeit einer oralen oder parenteralen Einnahme von Opioiden, Ketorolac oder anderen Analgetika nach Anweisung oder nach Verordnung durch eine medizinische Fachkraft</li> </ul>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eintrag in der Patientenakte, dass die Patientin/der Patient von einer Ärztin/einem Arzt innerhalb eines Werktags nach dem Ereignis gesehen wurde oder die Patientin/der Patient die Ärztin/den Arzt innerhalb eines Werktags nach dem Ereignis kontaktierte.</li> </ul> <p>Alle vier Kriterien mussten zutreffen. Ein akutes Thoraxsyndrom (ATS) wurde in der Studie HOPE ebenfalls als vasookklusive Schmerzkrise gewertet (siehe auch nachfolgende Ausführungen zu dieser Einzelkomponente).</p> <p>Es zeigt sich weder in der Analyse der „jährlichen Ereignisrate“ noch in der ergänzend dargestellten Analyse der „Zeit bis zur 1. VOC“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In Übereinstimmung mit den Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren wird den aus VOC langfristig folgenden Endorganschäden ein hoher Stellenwert beigemessen. Aus den vorliegenden Daten der Studie HOPE können jedoch keine Schlussfolgerungen zu langfristig folgenden Endorganschäden getroffen werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 4. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe der visuellen Analogskala EQ-5D-%L VAS erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>	<p>In der Studie HOPE wurde der von den Patientinnen und Patienten berichtete Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst.</p> <p>Die Rücklaufquoten liegen jedoch zu keinem Messzeitpunkt über 70 %, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse als nicht belastbar anzusehen ist. Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand werden daher nicht zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 5. Nebenwirkungen</b></p> <p>Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten gleich häufig im Voxelotor 1500 mg- und im Kontroll-Arm auf: <b>26,1 vs 26,4%</b>. Auch die Raten aller unerwünschten Ereignisse waren nicht unterschiedlich: <b>94,3 vs 89,0%</b>. Am häufigsten trugen Kopfschmerzen und Diarrhoe auf. Die Diarrhoe-Rate war höher unter Voxelotor als unter Placebo.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Therapie-assoziierten, unerwünschten Ereignissen lag bei 9,1% unter Voxelotor 1.500 mg, bei 5,4% unter Voxelotor 900 mg und bei 4,4% unter Placebo.</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert bezüglich der unerwünschten Ereignisse (UE) auf den Ergebnissen ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen („Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)), „Priapismus“ (PT) sowie „Osteonekrose“ (PT)).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</p> <p>UE traten bei ca. 90 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei ca. 90 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüche aufgrund von UE</p> <p>Bei den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Im Detail zeigt sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), die mit einer Inzidenz <math>&gt; 5\%</math> in einem Studienarm aufgetreten sind, allein zu schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) bei der Systemorganklasse (SOC) „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) gegenüber Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid).</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. In der Zusammenfassung werden keine als patientenrelevant eingestuft, positiven oder negativen Effekte identifiziert.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Sichelzellerkrankung ist eine hereditäre Erkrankung mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf. Die zahlreichen, rezidivierenden, VOCs sind mit einer kurzfristigen und auch langfristigen Morbidität und auch Mortalität assoziiert. Eine potenzielle Ursache der VOCs ist die Anämie. Sie korreliert z. T. mit der Morbidität der Erkrankung, konkret mit dem Risiko für cerebrovaskuläre Komplikationen, Nierenfunktionsverschlechterung, pulmonal-arterieller Hypertonie und verkürzter Lebenserwartung [5]. Im Kontext der Nutzenbewertung ist zu diskutieren:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der Hämoglobinstieg belegt die prinzipielle Wirksamkeit des Medikaments bezüglich der Behandlung eines der Kardinalsymptome der Erkrankung, der chronisch-hämolytischen Anämie. Dass die Anämie bei den Pat. unterschiedlich ausgeprägt und damit auch das Ausmaß klinischer Symptome infolge der Anämie unterschiedlich ist, wird in den Leitlinien verschiedener Länder im Sinne einer Therapieindikation berücksichtigt.</p> <p>Eine Reduktion der hämolytischen Aktivität und der nachfolgend zu verzeichnende Anstieg der Hämoglobinkonzentration adressiert zusammenfassend einen zentralen Aspekt der Erkrankung.</p> <p>Zur Beurteilung des langfristigen Einflusses von Voxelotor auf vaskuläre Komplikationen ist jedoch eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.</p>	<p>Zum Gesamtüberleben wurden zwei Todesfälle in jedem Studienarm deskriptiv berichtet, die im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) dokumentiert wurden. Effektschätzungen liegen nicht vor, sodass die vorliegenden Daten keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zum Auftreten von vaso-okklusiven Krisen (VOC) und akuten Thoraxsyndromen (ATS) oder Pneumonien vor. Dabei zeigt sich weder für VOC noch für ATS oder Pneumonien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie HOPE keine Daten erhoben.</p> <p>Auch bei den Nebenwirkungen liegen insgesamt keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen Voxelotor (+ ggf. Hydroxycarbamid) und Placebo (+ ggf. Hydroxycarbamid) vor.</p> <p>In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Voxelotor (+ ggf.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>In der Zulassungsstudie wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf den Prozentsatz der Teilnehmer festgestellt, bei denen es zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Sichelzellerkrankung kam. Die Symptome sind dominierend auf Komplikationen der Grundkrankheit zurückzuführen.</p> <p>Voxelotor ist ein gut verträgliches, oral applizierbares Arzneimittel bei Pat. mit Sichelzellerkrankung und hämolytischer Anämie. Die Steigerung des Hb-Gehaltes kann das Risiko für langfristige Morbidität reduzieren.</p>	<p>Hydroxycarbamid) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als nicht quantifizierbarer ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Sichelzellkrankheit. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@guideline/html/index.html>
2. Sichelzellkrankheit. S2k Leitlinie der AWMF, Status Juli 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/025-016.html>
3. Kunz, J: Sickle cell disease in Germany: Results from a national registry. Pediatric blood & cancer 67:e28130, 2020. DOI:10.1002/pbc.28130
4. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR: Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. Blood 115,3447-3452, 2010. DOI:10.1182/blood-2009-07-233700
5. Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I et al.: 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 15:e0229959, 2020. DOI: [10.1371/journal.pone.0229959](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229959)
6. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al.: A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med 381:509-519, 2019. DOI:10.1056/NEJMoa1903212
7. Howard J, Ataga KI, Brown RC et al.: Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 8:e323-333, 2021. DOI: [10.1016/S2352-3026\(21\)00059-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00059-4)

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Voxelotor (D-813)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. September 2022  
von 14.00 Uhr bis 14:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Global Blood Therapeutics Germany GmbH (GBT)**:

Herr Prof. Dr. Franzen

Herr Prof. Dr. Hipp

Herr Temme

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Prof. Dr. Cario

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)**:

Frau Stubenvoll

Frau Bazarganipour

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Herr Dr. Dr. Bassus

Herr Dr. Kiencke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Deichmann

Frau Howe

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich heiße Sie alle herzlich willkommen zu dieser Anhörung heute zu dem Wirkstoff Voxelotor zur Behandlung der Sichelzellanämie. Sie werden sich sicherlich wundern, warum ich heute die Sitzung leite und nicht Herr Hecken oder Herr Zahn. Beide lassen sich entschuldigen. Herr Hecken hat die Leitung dieser Sitzung und dieser Anhörung auf mich übertragen. Es wird Wortprotokoll geführt. Deswegen wird jedes Wort, das Sie sagen, an den Unparteiischen weitergetragen und in allen Beratungen gewürdigt werden.

Ich beginne mit der Information darüber, wer eine Stellungnahme zu diesem Verfahren eingereicht hat. Das sind Global Blood Therapeutics als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer, Novartis Pharma, BMS und Novo Nordisk, des Weiteren die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der vfa. Zugeschaltet sind Herr Professor Dr. Franzen, Herr Professor Dr. Hipp und Herr Temme von Global Blood Therapeutics, Herr Professor Dr. Cario von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Herr Professor Dr. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Frau Stubenvoll und Frau Bazarganipour von BMS, Herr Dr. Dr. Bassus und Herr Dr. Kiencke von Novo Nordisk, Frau Deichmann und Frau Howe von Novartis, Herr Dr. Wilken vom BPI sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Dann starten wir unsere Anhörung. Als Erstes wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gegeben, einführend Stellung zu nehmen. Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Temme, bitte, legen Sie los.

**Herr Temme (GBT):** Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute zur Nutzenbewertung von Voxelotor Stellung zu nehmen. Mein Name ist Thomas Temme. Ich bin zuständig für Market Access bei Global Blood Therapeutics, GBT, in Deutschland. Bevor ich beginne, möchte ich Ihnen meine Fachkollegen vorstellen. Professor Dr. Caspar Franzen ist Hämatoonkologe und unser Medizinischer Direktor. Professor Dr. Wolfgang Hipp ist vom Beratungsunternehmen saproma, das das Nutzendossier geschrieben hat.

Wir sprechen heute über Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit. Zu Beginn möchte ich eine kurze Zusammenfassung des Krankheitsablaufs geben. Es handelt sich um eine progressive, schwerwiegende, chronische Systemerkrankung. Durch eine Mutation kommt es zur Bildung von strukturell verändertem Hämoglobin, dem sogenannten HbS. Das pathophysiologische Erstereignis der Sichelzellkrankheit ist die Verkettung dieses HbS, das zur namensgebenden Sichelform der roten Blutkörperchen führt. Dadurch wird eine ganze Kaskade an pathologischen Ereignissen ausgelöst. Zum einen können die roten Blutkörperchen in der Sichelform Gefäße verstopfen, die sogenannten vaso-okklusiven Krisen. Zum anderen zerfallen sie frühzeitig – das wird auch als Hämolyse bezeichnet –, was zur Anämie führt. Dieser Zerfall ist für die Gefäße problematisch. Es kommt zur vermehrten Freisetzung von Zellbestandteilen, unter anderem Sauerstoffradikale und Kalium. Das löst chronische Gefäßentzündungen aus und verursacht so langfristig gravierende Endorganschäden. Wir haben ein halbes bis mehr als ein Kilogramm Erythrozyten im Körper. Das sind kontinuierlich erhebliche Mengen dieser freigesetzten schädigenden Bestandteile.

Patienten mit der Sichelzellkrankheit leiden ihr Leben lang an dieser chronischen hämolytischen Anämie. Die Folge der Anämie können Schlaganfälle sein, Infektionen, Milzvergrößerung, Lungen- und Nierenprobleme. Im Laufe der Zeit führt das regelmäßig zu Multiorganschäden und dem frühen Tod. Auch in Westeuropa ist deshalb die Lebenserwartung um etwa 30 Jahre verkürzt. Die Patientinnen und Patienten sterben nach einem Leben mit oft unzähligen Krankenhausaufenthalten sehr oft schon in meinem Alter an den Folgen der hämolytischen Anämie.

Vor dem Hintergrund der Eindeutigkeit dieser Kaskade und des Fortschreitens der Erkrankung hin zu einer chronischen Schädigung der Organe hat der G-BA die Sichelzellerkrankung 2020 in das Neugeborenen-Screening aufgenommen und sich in der Begründung auf die hämolytische Anämie bezogen. Auch die Leitlinien zur Sichelzellerkrankung stellen die Relevanz von Hämolyse und Hb, Hämoglobin, heraus. Die EMA hat die Vergabe des Priority Medicines, also des PRIME-Status, und des Orphan-Drug-Status mit der Wirkung auf die Hämolyse begründet. Voxelotor wurde entwickelt, um diese Krankheitskaskade zu verhindern. Voxelotor setzt beim ersten Schritt dieser Kaskade an und unterbindet die HbS-Polymerisation, die Verkettung der Hämoglobinmoleküle. So wird die Hämolyseaktivität vermindert und dadurch die Anämie reduziert. Das erkennt man an der Erhöhung des Hb-Werts, und man misst es in der klinischen Praxis auch daran. Deshalb war das der primäre Endpunkt in der Zulassungsstudie HOPE.

Für das Orphan Drug Voxelotor wurde im Anwendungsgebiet hämolytische Anämie infolge von Sichelzellerkrankung mit der HOPE-Studie eine relativ große randomisierte, kontrollierte Studie mit 274 Patienten, durchgeführt. In Deutschland schätzt man aktuell nur etwa 3 200 Patientinnen und Patienten – um die 274 Patienten in Perspektive zu setzen. Die Studie lief randomisiert und kontrolliert über den sehr langen Zeitraum von 72 Wochen. Der primäre Endpunkt wurde zu allen gemessenen Zeitpunkten erreicht. Zudem war Voxelotor sicher und kontinuierlich gut verträglich.

In der Langzeitverlängerungsstudie über die 72 Wochen hinaus und der Real-World-Evidenz aus einer sehr großen Abrechnungsdatenbank wurde die nachhaltige Wirksamkeit bestätigt, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale detektiert. Das ist für eine seltene Krankheit eine sehr umfassende Datenlage.

Wir möchten heute noch einmal diskutieren, warum wir die Endpunkte Hämolyse und Hb als wesentliche klinisch und patientenrelevante Parameter ansehen. Hämolyse und Hb sind grundlegend für das Krankheitsgeschehen. Deshalb haben die Werte eine zentrale Bedeutung für die Behandlung in der klinischen Praxis. Mit Voxelotor steht Patienten mit Sichelzellerkrankung erstmals eine spezifische, hochwirksame Therapie für die hämolytische Anämie zur Verfügung. Durch die Behandlung kann die Hämolyse frühzeitig unterbunden und die Anämie therapiert werden. Dadurch werden kurz-, mittel- und langfristige Folgen und Komplikationen verringert. Die Sichelzellerkrankung ist eine schwere Krankheit, für die es noch immer wenig Therapieoptionen gibt. Wie Sie wissen, ist die Krankheit in Deutschland selten, in anderen Teilen der Welt aber deutlich häufiger. Es wurde jahrzehntelang viel zu wenig geforscht. Das hat mit der regionalen Verbreitung dieser Krankheit zu tun. Sie ist im Westen nicht endemisch.

Vor diesem Hintergrund freue ich mich sehr, dass wir jetzt eine Therapieoption haben, die so früh in das Krankheitsgeschehen eingreift, um viele der furchtbaren Auswirkungen zu verhindern. Ich freue mich darauf, das jetzt mit Ihnen zu diskutieren. – Danke für die Aufmerksamkeit.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Temme, für die Einlassung. – Sie haben gerade schon angesprochen, dass der Anstieg der Hämoglobinkonzentration eine besondere Rolle spielt. Uns interessieren die langfristigen Effekte, die betont werden, insbesondere auf kardiovaskuläre Ereignisse. Sie sind erst relativ spät zu erheben. Somit wäre möglicherweise eine längere Beobachtungszeit wünschenswert gewesen. Wie ist vor diesem Hintergrund der Stellenwert von Voxelotor zu bewerten, dass es noch nicht so lange Daten gibt? Diese Frage geht in Richtung Kliniker. Vielleicht können Sie trotzdem etwas zur Hämoglobinkonzentration sagen. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank, Frau Behring, dass Sie direkt den kritischen Punkt angesprochen haben, nämlich die Frage der Endpunkte. Um direkt auf Ihre Frage einzugehen: Hier geht es erst einmal nicht um die vasookklusiven Krisen – das haben wir bei Crizanlizumab diskutiert –, sondern das Problem der Sichelzellerkrankung besteht auf verschiedenen Ebenen. Das eine sind die vasookklusiven Krisen. Das haben wir damals

diskutiert. Da ging es darum, dass schon 18-Jährige einen Schlaganfall haben können und dass ein großes Thema die langfristige Belastung dieser Patienten durch Schmerzen in Organen, aber auch in Knochen ist, mit Opiatabhängigkeit durch die Schmerzkrisen. Hier geht es darum, dass ein weiteres Symptom der verminderten Belastbarkeit der Patienten durch die Anämie bedingt ist und dass viele dieser Patienten mit Hämoglobinwerten zwischen 6 und 8 herumlaufen. Bei den jungen Leuten kann man das noch tolerieren; das funktioniert so. Trotzdem ist es natürlich nichts, was jemand zum Beispiel sportlich fit macht. Das heißt, die Diskussion, die wir heute mit Ihnen führen müssen, ist, ob der Anstieg der Hämoglobinkonzentration, der fast dramatisch ist – Hazard Ratio von 0,13 –, für Sie als Endpunkt ausreicht. Wir Kliniker sind halbgücklich. Das sage ich von mir aus. Herr Cario darf mir gleich widersprechen. Wir haben eine erfreulich enge Kooperation mit den Pädiatern. Wir sind zum einen nur deshalb halbgücklich, weil viele der Patienten mit niedrigen Hb-Werten leben können und viele ältere Patienten nicht in der Studie drin waren. Der zweite Punkt ist, dass für uns die Lebensqualität mit dem EQ-VAS-Fragebogen nicht besonders gut abgegriffen wurde. Es ist so generisch, dass es uns nicht erstaunt, dass bei der Lebensqualität nichts herauskommt. Ich kann mich ehrlicherweise an kein Verfahren erinnern, das hier diskutiert wurde, wo der EQ-5D eine signifikante Unterschiedlichkeit gebracht hat, sodass Sie das als patientenrelevanten Endpunkt für die Lebensqualität bewerten konnten.

Das heißt, für uns ist völlig klar, dass ein fast dramatischer Anstieg des Hämoglobins ein hoher Wert ist. Trotzdem fehlt uns die Umsetzung in das, was Sie gut messen könnten, nämlich bei der Lebensqualität. Wenn es Ihnen recht ist, würde ich den Ball zu Herrn Cario spielen, weil genau das der Punkt ist, den wir mit allen Experten bei uns im Vorfeld so intensiv diskutiert haben.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Gerne. – Herr Cario, Sie haben sich sowieso gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Vielen Dank. – Es sind zwei Ebenen. Die eine ist der Hb-Anstieg in der Kürze und die Auswirkung auf die Lebensqualität, die nicht gut reflektiert ist. Aus Sicht des Klinikers hat das bei Patienten mit sehr niedrigen Hb-Werten eine große Relevanz. Aus der Studie ging ganz gut hervor, dass gerade Patienten mit Hb-Werten unter 7, also mit einer sehr schweren Anämie, von dem Hämoglobinanstieg besonders profitiert haben, stärker als die Patientengruppe mit höheren Ausgangswerten. Es ist, wie Herr Wörmann schon betont hat, ein bisschen paradox, dass man üblicherweise als Kliniker den Leuten beibringen muss, dass die Sichelzellanämie eigentlich eine Sichelzellkrankheit ist, weil sie viele andere Aspekte im Vordergrund hat, nämlich die Gefäßverschlusskrisen, und wir aus einer anderen Richtung auf den Ursprung zurückkommen müssen, die Anämie als wesentliches Symptom zu charakterisieren. Das ist die Frage der Akutwirksamkeit. Was Sie richtig sagen, ist die Problematik, Langzeiteffekte zu messen. Es gibt ganz gute Langzeitdaten über Metaanalysen, die zeigen, dass für Langzeitkomplikationen sowohl niedrige Hb-Werte als auch Hämolyse eine Rolle spielen, wie pulmonaler Hypertonus oder Nierenschädigung. Das ist etwas, was man auch nicht über zwei Jahre Laufzeit erfassen kann, sondern wofür man einen langen Atem braucht. Das ist über eine klinische Studie bei der Erwartung, ein solches Medikament möglichst zügig zur Verfügung zu haben, gar nicht lösbar. Es kann nur ergänzend in einem weiteren Follow-up untersucht werden.

Das ist, glaube ich, die Problematik mit den Langzeitdaten, die wir in einer vernünftigen Zeit und auf der Basis einer solchen Patientenzahl nicht generieren können. Das ist ein Grundproblem. Aber auch für eine Akutwirksamkeit – das zeigt diese Studie sehr schön – ist ein deutlicher und für uns alle beeindruckender Hämoglobinanstieg zu sehen gewesen. Der schlägt sich natürlich in der Lebensqualität der Patienten nieder, auch wenn das aus diesen Daten nicht hervorgeht. Die Erfassung im Rahmen dieser Studie ist einfach problematisch.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich höre ein bisschen heraus, dass Sie sich vielleicht einen anderen Endpunkt gewünscht hätten, trotz der klinischen Akzeptanz des Hämoglobinwertes. – Frau Wenzel-Seifert hat sich gemeldet.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Vielen Dank. – Ich wollte auf die Anämie eingehen. Es ist tatsächlich ein dramatischer Effekt. Was erstaunlich ist, ist, dass es bei den Erythrozytenkonzentraten keinen statistisch signifikanten Effekt gibt. Man würde erwarten, wenn die Patienten mit sehr niedrigen Hb-Werten, wie Sie gerade geschildert haben, herumlaufen und es dramatische Effekte auf den Hb-Wert gibt, dass es bei den Erythrozytenkonzentraten, beim Bedarf, auch Effekte gegeben hätte. Vielleicht liegt das daran – das ist meine Hypothese –, dass es junge Patienten sind, die man lange mit niedrigen Werten herumlaufen lässt. Vielleicht können Sie etwas zu der Bedeutung der Erythrozytenkonzentrate bei dieser Erkrankung sagen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Franzen vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Franzen (GBT):** Vielen Dank. – Vielleicht zwei, drei Sätze zur ersten Problematik. Bei der Sichelzellerkrankung ist es so, dass durch die Hämolyse, monokausal bedingt durch die Polymerisation, das gesamte Krankheitsgeschehen getrieben wird. Die Patienten leiden durch die Polymerisation des Hämoglobins an der chronischen Hämolyse, was zu diesem Hb-Wert führt. Das ist einer der Faktoren, der maßgeblich dazu beiträgt, dass die Patienten über mehrere Jahre ihres Krankheitsverlaufs die Endorganschäden haben, von denen Herr Cario eben gesprochen hat. Das ist etwas, was sich allein aus logistischen Gründen in der klinischen Studie nicht so ohne Weiteres abbilden lässt. Sonst hätten Sie Studienzeiten von mehreren Jahren, was für eine klinische pivotale Studie durchaus problematisch ist.

Vielleicht noch eine kurze Anmerkung zu dem zweiten Punkt. Es stimmt, man hat in der Studie keinen Unterschied bezüglich des Verbrauchs der Erythrozytenkonzentrate gesehen. Zum einen liegt das daran, dass, bedingt dadurch, dass Hb der primäre Endpunkt war, in diese Studie nur Patienten eingeschlossen sind, die in den letzten Monaten vor Einschluss in der Studie keine Erythrozytenkonzentrate bekommen haben. Denn die Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei gleichzeitig bestehendem Hb als primärem Endpunkt ist durchaus eine Problematik. Das hatte zur Folge, dass überwiegend jüngere Patienten in die Studie eingeschlossen waren, die man, wie Herr Wörmann schon ausgeführt hat, klinisch mit einem niedrigeren Hb laufen lassen kann. Trotzdem ist das nicht gleichbedeutend damit, dass diese Patienten asymptomatisch sind. Man hat bei vielen dieser Patienten den Effekt, dass sie sich auf ein neues Normalmaß einstellen. Das heißt, sie gewöhnen sich in gewisser Weise an ihren niedrigen Hb-Wert, was aber nicht heißt, dass sie mit dieser Gewöhnung an den niedrigen Hb-Wert so leistungsfähig wie gleichaltrige Kinder oder Jugendliche sind. Sie haben sich nur subjektiv an diesen niedrigeren Hb-Wert gewöhnt, haben aber trotzdem eine Leistungseinschränkung. Das führt dazu, dass diese Patienten deutlich seltener oder gar nicht transfundiert werden. Deswegen ist es schwierig, in der Studie einen solchen Unterschied festzustellen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz explizit, um das noch einmal zu betonen: Das mediane Alter im Voxelotor-Arm war 24 Jahre. Das ist nicht die Gruppe der 70-jährigen Anämiepatienten, die Sie von den MDS-Medikamenten kennen, wo wir spätestens bei einem Hb von 8 transfundieren. Ich habe an der Charité die Transitionssprechstunde, wo wir die Sichelzellpatienten direkt übernehmen. Es gibt eine ganze Reihe von Patienten mit Anfang 20, die studieren, mit einem Hb von 6 oder 7 herumlaufen und leistungsfähig sind. Die lassen sich nur vor einer Prüfung transfundieren, weil sie sich dann ein bisschen fitter fühlen und leistungsfähiger sind. So läuft das bei den Patienten. Sie entscheiden selbst, dass sie gar nicht so viel transfundiert werden wollen, weil sie die Nebenwirkungen kennen, sekundäre Hämochromatose. Deswegen ist das jetzt speziell kein guter Parameter. Es ist eine Ausnahme in dieser Altersgruppe der Sichelzellpatienten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Herr Cario.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Eine allgemeine Bemerkung zur Transfusion bei diesen Patienten. Die wenigsten Patienten mit Sichelzellerkrankung werden wegen niedriger Hb-Werte transfundiert. Vielmehr müssten sie es in der Regel aushalten. Es ist wirklich ein kleiner Anteil derer, die deswegen regelmäßig transfundiert werden. Die meisten Transfusionen werden in der Regel bei Gefäßverschlusskrisen verabreicht, um akut zu intervenieren. Die treten auch bei Hb-Werten auf, die nicht ultraniedrig sind. Es gibt selten die Situation, wo hämolytische Krisen zu einer Transfusion führen, oder auch Milzsequestrationskrisen. Da ist in Abhängigkeit von der Anämie und vom Hb-Wert eine Transfusion nötig, aber die allermeisten Transfusionen werden im Rahmen von Gefäßverschlusskrisen, in der Regel schweren Gefäßverschlusskrisen, verabreicht. Solange die auftreten, ist unabhängig davon, welcher Hb-Wert auftritt, eine Transfusion erforderlich.

Die Indikation für die Transfusion ist selten die Behandlung der chronischen Anämie, die hier die Indikation für die Behandlung mit Voxelotor ist.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, sind Sie mit der Antwort zufrieden?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank!)

Herr Kulig, bitte.

**Herr Kulig:** Guten Tag zusammen! Ich möchte auf den Endpunkt Hämoglobin bzw. Hämoglobin-Ansprechrage zurückkommen. Das ist in dieser Anhörung schon mehrfach angesprochen worden. Sie, der pharmazeutische Unternehmer, sind in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausführlich darauf eingegangen. Sie haben gesagt, dass Sie das als ein Surrogat für Folgekomplikationen ansehen. Um ein Surrogat als valide anzusehen, ist es wichtig, dass man Effekte beobachten kann, die sowohl auf das Surrogat als auch auf die interessierenden Endpunkte zeigen und dass man anhand von mehreren RCTs, möglichst noch in einer Metaanalyse zusammengefasst, diese Therapieeffekte evaluieren und korrelieren kann. Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme hauptsächlich drei Publikationen in der Literaturliste angeführt. Ich möchte ganz kurz einen Abriss machen, um Sie gezielt fragen zu können bzw. damit Sie besser einschätzen können, welche Fragen wir haben.

Das ist einmal eine einarmige Studie, eine Beobachtungsstudie, die Patienten von 1978 bis 1988 eingeschlossen hat. Da ist natürlich die Frage: War das vom Versorgungskontext und von den damaligen Therapieoptionen her mit heute vergleichbar? Es ist sicher eine ganz andere Situation als heute. Es kommt hinzu: In dieser Studie wurden gar keine Therapien untersucht und benannt. Von daher sehen wir nicht die Möglichkeit, das Hämoglobin als Surrogat validiert zu sehen. Die zweite Studie ist ein Poster. Das steht sogar nur „Submitted-Poster“. Aber wir ziehen keine Evidenz heran, wenn es nicht eine Erfolgspublikation ist. Die dritte Studie ist die interessanteste. Es ist eine systematische Literatur-Review und auch eine Metaanalyse. Es sind 41 Studien eingeschlossen worden. Nur eine der Studien ist allerdings eine RCT, in der Therapieeffekte untersucht wurden. Genau in dieser einen RCT zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation von dem Hämoglobinlevel oder dem Unterschied bei Patienten mit oder ohne einen Hirninfarkt. Abschließend wünsche ich mir von Ihnen eine Einschätzung zu der unserer Ansicht nach ungeeigneten Evidenz für die Surrogatvalidierung.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Dr. Hipp.

**Herr Prof. Dr. Hipp (GBT):** Sie haben völlig recht, Herr Kulig, dass eine idealtypische Surrogatvalidierung hier nicht vorliegt. Das haben wir in unserer Stellungnahme deutlich gemacht. Wir sehen aber durchaus eine Analogie zum Vorgehen bei der Sustained Virologic Response bei der Hepatitis C. Auch dort gibt es keine vollwertige Validierungsstudie, sondern man hat durch das Zusammenschauen von Evidenz eine verstärkende Plausibilität auf die entsprechenden späteren Komplikationen gesehen, die man dadurch vermeidet. Hier haben wir – da haben Sie völlig recht – bei den entsprechenden Studien bzw. Beobachtungen teilweise die natürlichen Verläufe, die man klassifiziert hat. Gerade bei der 10-jährigen

Beobachtungsstudie, die Sie anfangs genannt haben, hat man festgestellt, dass man Cluster bilden kann. Diese Cluster wurden aufgrund von Hämolyse und Hb-Wert entsprechend definiert. Man konnte tatsächlich sehen, dass es schon eine Frage der Klassifizierung in diese Gruppen ist, ob diese Patienten tatsächlich auf Sicht stärkere oder überhaupt Endorganschäden hätten bzw. die Mortalität beeinträchtigt war.

Insofern: In dem Konzert von verschiedenen Quellen, Ressourcen ergibt sich für uns ein klares Bild, sodass wir mit der bestverfügbaren Evidenz, die gesichtet wurde, tatsächlich sagen können: Eine Erhöhung des Hämoglobingehalts hat positive Auswirkungen auf die Endorganschäden, was gleichermaßen für die hämolytische Aktivität gilt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wiederhole, was ich früher schon bei anderen Firmen gesagt habe. Für uns ist es nervig, hier zu stehen und solche Kommentare vonseiten der Firma zu hören. Wir wissen nicht, welche Arbeiten das sind. Herr Kulig, ich verstehe, was Sie gerade zitiert haben. Es ist für uns trotzdem unglücklich. Auch wenn wir gut belesen sind, können wir daraus nicht schließen, auf welche Arbeit Sie sich beziehen. Wir hatten zuletzt eine Diskussion über Anämie und klinische Relevanz bei der PNH. Wir hatten darüber geredet, ob es eine Korrelation bezüglich Anämie und Lebensqualität gibt. Wir hatten Ihnen das korrekt zitiert. Es gibt Metaanalysen mit bis zu 20 000 Patienten. Ohne genau zu wissen, was der pharmazeutische Unternehmer eingetragen hat, von uns aus: Lebensqualität und Anämie hat eine direkte Korrelation, auch wenn das nicht Sichelzelldaten sind.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ergänzend, Herr Hipp.

**Herr Prof. Dr. Hipp (GBT):** Herr Wörmann, pardon, es ist ein Fehler von mir, dass ich davon ausgehen muss, dass Sie die Stellungnahme von GBT nicht kennen. Die Arbeit, die ich gerade referenziert habe, ist von Du et al. 2018. Das ist eine Gruppe von der Boston University School, die sich um „Biomarker signatures of sickle cell disease severity“ verdient gemacht hat. Wir denken, dass da relativ offensichtlich dargelegt ist, dass es die Zusammenhänge, die ich gerade beschrieben habe, tatsächlich gibt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Wörmann, möchten Sie ergänzen? – Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Unsere Bedenken sind zwar nicht ausgeräumt, aber ich habe das erst einmal zur Kenntnis genommen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Schütt.

**Frau Dr. Schütt:** Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich der aktuellen Versorgungspraxis. Im Kontrollarm der Studie HOPE waren circa 40 Prozent der Patienten unbehandelt. Wie sieht heute die Versorgung in Deutschland aus? Besonders: Welchen Stellenwert hat das von uns bereits bewertete Crizanlizumab in der Versorgung? Vielleicht könnten Sie das darlegen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Cario, bitte.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Wie Herr Wörmann schon andeutete, hat Behandlung mit Crizanlizumab eine andere Zielstellung als die mit Voxelotor. Crizanlizumab zielt spezifisch auf die Reduktion der Zahl vasookklusiver Krisen bzw. auf die Verlängerung der Intervalle zwischen den Krisen ab. Die Frage ist: Wie weit durchdrungen ist in der deutschen Therapielandschaft die Behandlung mit Hydroxycarbamid, einem länger als Crizanlizumab für die Behandlung der Sichelzellkrankheit zugelassenen Medikament in Deutschland? Dort haben wir im pädiatrischen Bereich Kinder und Jugendliche zu einem sehr hohen Anteil, auch über die letzten 10 Jahre, seit Beginn der Aktivitäten des Sichelzellkonsortiums ... [akustisch nicht zu verstehen], mit steigenden Zahlen, mit weit überwiegender Zahl der Patienten behandelt. Es gibt die Empfehlung, das bei symptomatischen Patienten spätestens ab dem Alter von zwei Jahren, also Beginn der zugelassenen Indikation, zu tun. Bei Erwachsenen ist der Anteil noch geringer. Genaue Zahlen dazu liegen aber nicht vor. Für uns Kliniker ist gerade das ein Aspekt, der bei der HOPE-Studie wichtig war, dass die Effekte dieses Medikamentes

sowohl bei naiven Patienten, also nicht mit Hydroxycarbamid vorbehandelten Patienten, zu sehen waren, aber auch bei dem großen Anteil, der in beiden Kohorten war, Patienten, die bereits Hydroxycarbamid erhalten und damit nicht ausreichend behandelt sind.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke schön. – Herr Wörmann, ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir gehen genauso vor. Bei den Erwachsenen ist in der Tat der Hydroxycarbamid-Einsatz etwas geringer. Das hat etwas mit der Compliance der jungen Erwachsenen zu tun, die sich zum Teil dagegen wehren, solche Medikamente zu nehmen. Ein Thema ist durchaus, dass die Fertilität dadurch beeinträchtigt werden kann. Trotzdem die klare Antwort auf die Frage: Crizanlizumab wird nur bei den Patienten eingesetzt, die auf Hydroxycarbamid weitere Krisen haben, nicht als primäre Therapie. Es ist auf eine kleinere Gruppe von Personen begrenzt und hat nicht das Ziel, die Anämie zu korrigieren, sondern die Zahl der hoch komplikationsbelasteten vasookklusiven Krisen zu vermindern. Das machen wir bei uns für eine begrenzte Zeit und schauen, ob die Zeit bis zur nächsten Krise deutlich verlängert wird, individuell. Wenn das nicht erreicht wird, setzen wir die Therapie nicht fort, weil es dann nicht den entsprechenden Nutzen hat, sozusagen kein gutes Preis-Leistungs-Verhältnis hat.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Schütt, war das ausreichend?

(Frau Dr. Schütt: Ja!)

– Danke schön. – Frau Pitura, bitte.

**Frau Pitura:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie betrifft das Thema Transfusion. Sie sagten gerade, es ist eine kleine Gruppe von Patienten, für die das infrage kommt, und dass das in Akutsituationen zum Einsatz kommt. Ich wollte Sie bitten, darauf einzugehen, wie der Stellenwert von Transfusionen in der Dauertherapie ist. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme als Therapiestrategie aufgeführt. Wie ist der Stellenwert der Austauschtransfusion bei der Sichelzellerkrankung?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Cario, bitte.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Das ist ein ganz wichtiges Thema. Es ist ein signifikanter Anteil an Patienten, die entweder regelmäßige Transfusionen oder, wenn möglich, Austauschtransfusionen oder Erythrozytapheresen bekommen. Das betrifft vordergründig Patienten, die das zur primären und sekundären Schlaganfallprophylaxe bekommen, in der primären Prophylaxe die Patienten, die aufgrund von Doppler-sonografischen Untersuchungen einen Nachweis für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Schlaganfällen haben. Das ist eine in den Leitlinien empfohlene Untersuchung. Es gibt gute Daten dafür, dass das hilft. Es gibt auch gute Daten, dass das bei Patienten mit Zustand nach Schlaganfall das Rezidivrisiko zwar nicht auf null bringt, aber deutlich reduziert. Das ist die Hauptgruppe der Patienten, die auf lange Sicht regelmäßige Transfusionen oder Austauschtransfusionen bekommen. Dazu ist das eine Strategie, die bei Patienten insbesondere mit schweren rezidivierenden vasookklusiven Krisen angewandt wird, die mit Hydroxycarbamid nicht ausreichend und dann mit Crizanlizumab zu behandeln sind. Auch für die ist es eine Strategie mit dem Ziel, den HbS-Anteil unter 30 Prozent zu senken, solche Sachen dauerhaft zu verhindern. Der Einsatz von regelmäßigen Transfusionen oder gar Austauschtransfusionen – Letztere vor allem – für die Behandlung der Anämie ist aus meiner Erfahrung eigentlich verschwindend gering.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Interessant. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe gerade geschaut, wie es bei uns ist. Wir haben eine relativ große Ambulanz dafür. Ich schätze, dieser Anteil ist unter 5 Prozent. Es ist wirklich eine kleine Zahl. Ich sehe, dass Herr Cario leise nickt. Es ist die große Ausnahme, dass wir Sichelzellpatienten regelmäßig transfundieren. Thalassämie ist eine völlig andere Welt. Bei jungen Erwachsenen mit Sichelzellerkrankung ist fast keiner regelmäßig auf einer

Dauertransfusionstherapie. Es gibt den Austausch als Notfallmaßnahme. Die kleine Gruppe mit den Schlaganfällen hat Herr Cario erwähnt. Das ist bei der großen Mehrzahl der Patienten keine langfristige Strategie.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Pitura, haben Sie eine ergänzende Frage?

(Frau Pitura: Nein, danke schön!)

Frau Schütt, bitte.

**Frau Dr. Schütt:** Zu den Transfusionen hätte ich noch eine Frage. Ich habe aus den Ausschlusskriterien der Studie HOPE mitgenommen, dass Patienten mit einem regelmäßigen hohen Transfusionsbedarf gar nicht in die Studie eingeschlossen worden sind. Könnten Sie zu den Gründen noch etwas sagen, warum Sie sich so entschieden haben?

**Herr Prof. Dr. Franzen (GBT):** Vielleicht übernehme ich das direkt. – Wenn Sie eine Studie durchführen, bei der der primäre Endpunkt die Rate des Ansprechens des Hämoglobins ist – der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, der einen Hämoglobinanstieg von 1 g oder mehr unter der Therapie erreichen kann – und Sie Patienten einschließen, die unter regelmäßiger Transfusion stehen, enthält die Analyse einen solchen Confounder, dass es gar nicht möglich ist, diesen primären Endpunkt als Studienendpunkt zu wählen. Deswegen waren Patienten, die vor einem potenziellen Einschluss in die Studie regelmäßig mit Transfusionen behandelt wurden, von der Studie auszuschließen. Wie Herr Cario schon gesagt hat, ist bei diesen Patienten nur ein sehr geringer Teil unter regelmäßigen Transfusionen.

Ich wollte noch auf einen zweiten Aspekt hinweisen. Ich glaube, wir müssen bei den Transfusionen – ich halte das für ganz wichtig – zwischen der einfachen Transfusion, die in der Regel gegeben wird, um eine Anämie zu behandeln oder den Hb-Wert anzuheben, und einer Austauschtransfusion unterscheiden, die in solchen klinischen Situationen gegeben wird, wie das Herr Cario eben erläutert hat. Der Sinn der Austauschtransfusion besteht nicht primär darin, den Hämoglobinwert des Patienten anzuheben, sondern durch den Austausch wird letztendlich die HbS-Konzentration verdünnt und dadurch erreicht, dass sich das auf den Krankheitsprozess positiv auswirkt. Wenn man so will, versucht Voxelotor etwas Ähnliches zu simulieren, indem es durch den Wirkmechanismus, den es hat, die Polymerisation zu verhindern, also die Kettenbildung des HbS, sodass es gar nicht zur Sichelzellbildung und den nachfolgenden Komplikationen kommt. Ich glaube, der Unterschied zwischen normaler Transfusion und Austauschtransfusion ist hier wichtig.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Schütt, hat das zur Klärung beigetragen?

**Frau Dr. Schütt:** Ja, das hat zur Klärung beigetragen. Ich hätte noch eine weitere Frage.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Bitte.

**Frau Dr. Schütt:** Danke schön. – Das bezieht sich auf die Langzeitschäden durch die Sichelzellanämie. Was sind langfristige Therapieziele, die Sie in der Therapie anstreben? Könnten Sie das näher ausführen? Die Frage geht an die Kliniker.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Cario, bitte.

**Herr Prof. Dr. Cario (GPOH):** Wir haben zwei Schwerpunkte. Wir haben Akutkomplikationen. Diese tragen zum Progress von Langzeitendorganschäden bei. Jeder Gefäßverschluss mit Gewebeischämie/Hypoxie führt dazu, dass dieses Organ auf lange Sicht geschädigt werden kann. Zum anderen haben wir die Vaskulopathie aufgrund der chronischen Hämolyse und die Anämie mit der Frage der Hypoxämie, die dazu beiträgt. Hier sind ein großer Anteil an Patienten zu benennen, die an Nierenversagen versterben. Die pulmonale Hypertension mit kardialer Dekompensation ist wesentliche Todesursache von erwachsenen Sichelzellpatienten. Es sind natürlich die zerebralen Gefäßverschlüsse, bei denen akute und chronische Veränderungen zusammenkommen. Letztlich sehen wir, dass über die letzten Jahrzehnte eine deutliche Reduktion der Mortalität gerade im Kindesalter durch

verschiedenste Interventionen passiert ist, mit Screening, Prophylaxe, mit Medikamenten, mit Impfung usw. Im höheren Lebensalter ist es lediglich zu einer leichten Verschiebung des Mortalitätspeaks gekommen, bis Mitte 50. Das ist ganz weit weg von einer normalen Lebenserwartung, noch dazu mit der entsprechenden Einschränkung bei den Patienten, die in diesem Alter eine große Morbidität aufweisen. Das gilt es letztlich zu verhindern.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke. – Herr Wörmann, was wäre Ihr Wunschendpunkt, der bei der Behandlung der Sichelzellanämie zu wählen wäre?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das nur ergänzen. Die Mehrzahl unserer Patienten ist mit 40 nicht mehr berufsfähig. Die sind aufgrund der schweren Erkrankung berufsunfähig, auch wenn sie nicht sofort daran sterben. Das ist zum Beispiel Niereninsuffizienz oder kardiale Insuffizienz. Das heißt, die Schäden, die die Kinder noch kompensieren, sind im Alter nicht mehr kompensierbar. Das heißt, unser Ziel ist, dass langfristig Organschäden vermindert werden. Deswegen waren wir so sehr für das Crizanlizumab. Das führt beispielsweise dazu, dass wir bei Patienten, wenn sie mit Anfang 20 – eventuell mit Migrationshintergrund – zu uns kommen, erst evaluieren, ob wir sie nicht allogent transplantieren. Obwohl wir wissen, dass es eine relativ hohe Mortalität hat, wissen wir, dass es immer noch besser ist, allogent transplantiert zu werden, als unbehandelt in ein höheres Lebensalter hineinzukommen. Unser Ziel ist, solche Organschäden zu vermindern. Die Krisen haben wir schon erwähnt. Wir gehen natürlich davon aus, dass eine langfristige Unterversorgung mit Sauerstoff an diesen Schäden einen wesentlichen Anteil hat. Deswegen brauchen wir für solche Studien, wie gerade vorgestellt, die HOPE-Studie, Langzeituntersuchungen. Die kann man erst in 15 oder 20 Jahren vorlegen. Dann werden wir sehen, ob Patienten, die einen höheren Hb-Wert hatten, langfristig weniger Organschäden haben. Aber das brauchen wir.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielleicht noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Werden diese Daten im Bereich der Sichelzellerkrankung erhoben? Wissen Sie davon?

**Herr Prof. Dr. Franzen (GBT):** Solche Daten werden erhoben. Natürlich werden die nicht in einem kontrollierten, randomisierten Setting erhoben, weil es nicht so ohne Weiteres möglich ist, eine randomisierte klinische Studie mit einer Laufzeit von 10 oder 20 Jahren zu machen. Es gibt schon jetzt relativ große Auswertungen, zum Beispiel aus der Symphony Data Base in den USA, wo Patientendaten sehr viel systematischer auch digital erhoben werden, als das bei uns der Fall ist. Dort kann man schon sehen, dass Patienten unter Voxelotor weniger VOCs, weniger Krankenhausaufenthalte usw. hatten. Das heißt, diese Patienten werden in Registern weiterverfolgt. Das hat jedoch nicht die gleiche Datenqualität wie eine kontrollierte, randomisierte Studie. Aber, wie gesagt, eine solche über 20 Jahre durchzuführen, ist schlichtweg nicht möglich. Das heißt, man wird solche Daten immer nur aus Registerdaten bekommen. Wir in Deutschland sind eine Kooperation mit dem bestehenden Sichelzellregister der GPOH oder dem Sichelzellkonsortium eingegangen. Wir werden versuchen, so viele Patienten wie möglich innerhalb dieses Registers zu verfolgen, um möglichst viele Langzeitdaten unter Therapie zu gewinnen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Ich schaue Richtung Fachberatung, ich schaue Richtung Gremien. – Frau Schütt, bitte.

**Frau Dr. Schütt:** Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Relativ wenige der gescreenten Patienten sind schlussendlich randomisiert worden. Wenn ich mich recht entsinne, sind 60 Prozent der gescreenten Patienten überhaupt in die Studie hineingekommen. Könnten Sie das bitte erläutern?

Dann hätte ich noch eine Frage zu den Typen der Sichelzellerkrankung, die untersucht wurden. Nicht alle wurden in die Studie eingeschlossen. Ich glaube, es waren nur zwei oder drei Typen vorhanden. Könnten Sie das bitte auch noch erläutern?

**Herr Prof. Dr. Franzen (GBT):** Fangen wir mit den Typen an. Es liegt vor allen Dingen daran, dass die unterschiedlichen Genotypen unterschiedlich häufig sind und auch der klinische Verlauf der Genotypen unterschiedlich ist. Die homozygoten HbSS-Patienten zeigen in der Regel einen sehr viel stärkeren und ausgeprägteren Krankheitsverlauf als die Patienten, die eine HbS $\beta$ -Thalassämie-Kombination haben oder auch als die HbSC-Patienten. In der Studie waren sowohl HbSS-Patienten als auch HbSC-Patienten als auch Patienten mit der Kombination HbS $\beta$ +, HbS $\beta$ - vertreten, sodass im Prinzip alle relevanten Genotypen der Sichelzellerkrankung in der HOPE-Studie vertreten waren.

Bezüglich der Randomisierung: Es stimmt, es gab einen relativ hohen Randomisation Failure. Das lag unter anderem daran, dass bestimmte Kriterien erfüllt sein mussten. Zum Beispiel war ein Einschlusskriterium, dass die Patienten im letzten Jahr mindestens ein VOC gehabt haben mussten, aber nicht mehr als 10. Es musste eine bestimmte Hb-Range vorhanden sein. Gerade bei den Hb kommt es oft zu Screening Failures. Denn wenn der Patient 0,1 zu viel hat, kann er nach den Einschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen werden. Es ist letztendlich ein Effekt der Einschlusskriterien gewesen. So ist es in einer klinischen Studie immer. Man definiert die Einschlusskriterien vorher. Dann muss man sich an die Ein- bzw. Ausschlusskriterien halten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Die Einschlusskriterien sind also der Grund, dass es am Ende so wenige Rekrutierungen gab. – Frau Schütt, haben Sie weitere Fragen?

(Frau Dr. Schütt: Danke, keine weiteren Fragen!)

Ich schaue in die Runde. – Es sieht nicht so aus, als seien Fragen offengeblieben. Dann würde ich den pharmazeutischen Unternehmer bitten, das Gesagte zusammenzufassen. Ich schätze, Herr Temme, das ist Ihre Aufgabe.

**Herr Temme (GBT):** Vielen Dank. – Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die engagierte Diskussion. Es war spannend, das zu hören. Ich denke, es ist deutlich geworden, welchen Stellenwert die Hämolyse, die hämolytische Anämie und der Hb-Wert in der Behandlung haben, nämlich als Indikator für die Krankheit, das Ausmaß der hämolytischen Anämie. Der Effekt, den Voxelotor auf den Hb-Wert hat, diesen Marker, wurde zweimal „dramatisch“ genannt. Das hat mich sehr gefreut, weil wir das aus der Firma heraus so erleben. Es war sehr schön, dass das aus der Klinik heraus auch so wahrgenommen wird. Spannend fand ich auch die Ziele der Therapie, nämlich die Quote der langfristigen Endorganschäden – das wurde sehr dramatisch dargestellt –, die dazu führen, dass Patienten in ihren 40ern, ungefähr in meinem Alter, nicht mehr berufsfähig sind und früh versterben, zu reduzieren. Das Therapieziel von Voxelotor ist, diesen Patienten ein besseres Leben zu ermöglichen.

Damit bedanke ich mich für das Engagement. Wir sehen dem weiteren Verlauf entgegen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Sie haben verschwiegen, ob Sie dem mit Freude oder Bangen entgegensehen. Auf alle Fälle ist innerhalb des G-BA zu diskutieren, inwiefern das Ausmaß der verschiedenen Ergebnisse zu werten sind. Sie werden das in dem Beschluss lesen und begründet sehen.

Ich danke allen, die sich heute beteiligt haben. Ich danke für Ihre Stellungnahmen, ich danke für Ihren Input und die Geduld, wenn die Diskussionen manchmal etwas länger waren. Bis die Tage!

Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 14:48 Uhr