

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**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

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund .....	7
1 Fragestellung .....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....	10
2.3 Endpunkte .....	16
2.3.1 Mortalität .....	16
2.3.2 Morbidität .....	17
2.3.3 Sicherheit .....	21
2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte .....	24
2.4 Statistische Methoden .....	25
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	27
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	29
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	29
3.2 Mortalität .....	33
3.3 Morbidität .....	33
3.4 Sicherheit .....	38
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	44
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Voxelotor .....	44
4.2 Design und Methodik der Studie .....	44
4.3 Mortalität .....	45
4.4 Morbidität .....	45
4.5 Lebensqualität .....	47
4.6 Sicherheit .....	47
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	49
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	50
Referenzen .....	52
Anhang .....	53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie HOPE.....	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie HOPE .....	14
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie HOPE.....	15
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie HOPE.....	16
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie HOPE .....	24
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie HOPE .....	27
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie HOPE.....	28
Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie HOPE .....	29
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HOPE; ITT-Population.....	30
Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation.....	32
Tabelle 12: Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 30$ % in einem Studienarm in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation .....	32
Tabelle 13: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in der Studie HOPE; ITT-Population .....	33
Tabelle 14: Jährliche Ereignisrate von ATS und Pneumonie in der Studie HOPE; ITT-Population.....	34
Tabelle 15: Zeit bis zum 1. ATS oder bis zur 1. Pneumonie in der Studie HOPE; ITT-Population.....	34
Tabelle 16: Jährliche Ereignisrate von VOC in der Studie HOPE; ITT-Population .....	35
Tabelle 17: Zeit bis zur 1. VOC in der Studie HOPE; ITT-Population.....	36
Tabelle 18: Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zur 1. VOC“ nach Region (Nordamerika, Europa, andere) in der Studie HOPE; ITT-Population .....	37
Tabelle 19: Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zur 1. VOC“ nach Vorgeschichte mit VOC I (1 Episode, >1 Episode) in der Studie HOPE; ITT-Population .....	38
Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie HOPE, mit Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation .....	39
Tabelle 21: Subgruppenanalyse für „UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach HU-Therapie zu Baseline (ja, nein) in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation.....	39
Tabelle 22: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie HOPE, ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation .....	40

Tabelle 23: UE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei $\geq 10$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation.....	40
Tabelle 24: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei $\geq 5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation.....	42
Tabelle 25: SUE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation.....	43
Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HOPE .....	50
Tabelle 27: Hb-Ansprechrage (in %) zu Woche 24 in der Studie HOPE; ITT-Population .....	53

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zur „Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1.Pneumonie“ in der Studie HOPE; ITT-Population .....	35
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur „Zeit bis zur 1. VOC“ in der Studie HOPE; ITT-Population .....	36

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATS	Akutes Thoraxsyndrom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HU	Hydroxyurea
ICF	Informed Consent Form
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model Repeated Measures)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SCD	Sichelzellkrankheit
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VOC	Vasookklusive Krise

## Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (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 1. Halbs. 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 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).

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Voxelotor zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Voxelotor in seiner Sitzung am 09. August 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. Mai 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. August 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Voxelotor (Oxbryta®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation [4]:

Voxelotor wird angewendet 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 Sichelzellerkrankheit.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosis 1.500 mg Voxelotor (3 Filmtabletten zu je 500 mg) oral 1 mal täglich.



## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
GBT440-001 <sup>1)</sup>	nein	nein	nein	Die Anwendung von Voxelotor in einer Dosierung von 500 mg/Tag, 700 mg/Tag, 900 mg/Tag oder 1.000 mg/Tag entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation.
GBT440-024 <sup>2)</sup>	nein	nein	nein	Die Anwendung von Voxelotor in einer Dosierung von 900 mg/Tag entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation.
HOPE <sup>3)</sup> (GBT440-031)	ja	ja	ja	
GBT440-034 <sup>4)</sup> OLE	ja <sup>5)</sup>	nein	nein	Die einarmige Verlängerungsstudie, in der nur 31 (53 %) Personen, die in der Studie HOPE $\geq 72$ Wochen mit Voxelotor in einer Dosierung von 1.500 mg/Tag behandelt wurden, $\geq 72$ 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.
GBT440-007 <sup>4)</sup>	ja <sup>6)</sup>	ja <sup>7)</sup>	nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Im Part B wurden 15 Kinder und Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren mit Voxelotor in einer Dosierung von 1.500 mg/Tag über eine Dauer von 24 Wochen behandelt (Vergleichsarm mit nicht zulassungskonformer Dosierung von 900 mg/Tag).</li> <li>Die Studie liefert keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, die über die der Studie HOPE hinausgehen, in der 14 Kinder und Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren im Median 72 Wochen mit Voxelotor 1.500 mg/Tag (im Vergleich mit Placebo) behandelt wurden.</li> </ul>
HOPE Kids 2 <sup>8)</sup> (GBT440-032)	nein	nein	nein	Es liegen noch keine Ergebnisse vor (geplantes Studienende: März 2026).

- 1) randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-I/II-Studie mit Einzel- und Mehrfachdosierungen im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Voxelotor bei gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit Sichelzellerkrankung
- 2) offene, einarmige Verlängerungsstudie für Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung, die in der Studie GBT440-001 mit Voxelotor 900 mg/Tag behandelt wurden
- 3) Hauptstudie gemäß EPAR
- 4) supportive Studie gemäß EPAR
- 5) Der pU hat mit dem Nutzendossier einen Interimsbericht (Datenschnitt: 31.12.2020) eingereicht.
- 6) Der pU hat mit dem Nutzendossier einen Studienbericht für Part A und Part B eingereicht.
- 7) Der abgeschlossene Mehrfachdosierungs-Teil Part B wurde vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet.
- 8) laufende, randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Voxelotor 1.500 mg/Tag bei Kindern im Alter von 2 – 14 Jahren mit Sichelzellerkrankung (ClinicalTrials.gov: NCT04218084).

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; OLE: Open Label Extension; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Zur Nutzenbewertung für Voxelotor herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Voxelotor
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht, einschließlich Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie HOPE [7,8,9]
- Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2019;381:509-519. [11]
- Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, 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* 2021;8(5):E323-E333. [10]

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Voxelotor basieren auf der Zulassungsstudie HOPE (GBT440-031). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 – 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie HOPE

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p><b>Design</b> Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit adaptivem Design zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Voxelotor bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren mit hämolytischer Anämie infolge einer Sichelzellerkrankung (SCD).</p> <p>Laut Studienplanung war ein sequenzieller Rekrutierungsprozess von 3 Gruppen vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 1 (N ~ 60): Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Voxelotor (900 mg/Tag oder 1.500 mg/Tag) im Vergleich mit Placebo und anschließende Auswahl der Dosierung für Gruppe 3</li> <li>• Gruppe 2 (N ~ 180):</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Fortführung des Rekrutierungsprozesses und der Datengenerierung bis zur Beendigung der Analyse von Gruppe 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 3 (N ~ 130): weitere Untersuchung der Wirksamkeit von Voxelotor in der gewählten Dosierung im Vergleich mit Placebo</li> </ul> <p>Im Studienprotokoll waren a priori 2 Interimsanalysen (IA) geplant: Die 1. IA wurde mit Daten von Gruppe 1 (N = 62) durchgeführt, sobald alle 62 Personen 12 Wochen behandelt wurden, die 2. IA mit Daten von Gruppe 1 (N = 62) und einer Teilgruppe von Gruppe 2 (als „Gruppe 2a“ bezeichnet, N = 94). Die primären Analysen sollten ursprünglich auf Basis der Daten von Patientinnen und Patienten aus den Gruppen 2 und 3 erfolgen.</p> <p>Nach den 2 IA wurden mit Protokoll-Amendment 4.0 vom 03.01.2019 Modifikationen des Designs vorgenommen, indem die Hauptstudienpopulation alle Patientinnen und Patienten aus den Gruppen 1 (N = 62) und 2 (N = 212) umfasst. Auf eine Rekrutierung von Gruppe 3 wurde, den Angaben im Studienbericht folgend, auf Basis der Ergebnisse der Analysen zu Woche 24 verzichtet.</p> <p>In den Gruppen 1 und 2 wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Voxelotor 900 mg/Tag, Voxelotor 1.500/Tag mg oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den 3 Faktoren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hydroxyurea (HU)-Therapie zu Baseline (ja, nein)</li> <li>2. Region (Nordamerika, Europa, andere)</li> <li>3. Alter (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre])</li> </ol> <p><b>Studienablauf</b> Die Studie gliedert sich in 3 Phasen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Screening: 28 – 35 Tage</li> <li>2. Behandlung: 2 – 72 Wochen<sup>1)</sup></li> <li>3. Follow-up: 4 Wochen</li> </ol>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit SCD (Dokumentation des Genotyps [HbSS, HbSC, HbS/β-Thalassämie oder anderer Genotyp] auf Basis einer vorherigen Laboruntersuchung oder einer Laboruntersuchung während des Screenings)</li> <li>• ≥1 Episode von vasookklusiven Krisen (VOC) innerhalb von 12 Monaten: VOC ist definiert als 1 Episode eines akuten Thoraxsyndroms (ATS) oder einer akuten Schmerzkrise (verursacht durch Vasookklusion), die eine Verschreibung oder bestimmungsgemäße Einnahme von Analgetika zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Schmerzen erforderlich macht (1 Eintrag in der Patientenakte war vor dem Screening obligatorisch)</li> <li>• Alter 12 – 65 Jahre</li> <li>• Hämoglobin (Hb)-Wert ≥5,5 g/dl bis ≤10,5 g/dl während des Screenings</li> <li>• Personen mit HU-Therapie, wenn HU für ≥90 Tage vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) in einer stabilen Dosis (mg/kg) eingenommen wird und keine Dosismodifikation oder Einleitung einer HU-Therapie nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers zu erwarten ist</li> <li>• Compliance von 75 % beim Ausfüllen des elektronischen „Sickle Cell Disease Severity Measure“ (SCDSM) vor Randomisierung (Bereitstellung eines Mobilgeräts für ≥28 Tage zur Erfassung während des Screenings)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;10 VOC innerhalb von 12 Monaten, die einen Krankenhaus-, Notfall- oder Arztpraxisbesuch erforderlich machten</li> <li>• regelmäßige Erythrozytentransfusionen (chronisch, prophylaktisch oder präventiv) oder Erythrozytentransfusion innerhalb von 60 Tagen nach Unterzeichnung des ICF oder zu irgendeinem Zeitpunkt während des Screenings</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund einer Sichelzellkrise oder anderer vasookklusiver Ereignisse innerhalb von 14 Tagen vor Unterzeichnung des ICF</li> <li>• Anzeichen einer Lebererkrankung (Erhöhung Alanintransferase um &gt;4 x ULN)</li> <li>• schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zur Screening-Visite &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtig)</li> <li>• Vorgeschichte einer instabilen oder einer sich verschlechternden Herz- oder Lungenerkrankung innerhalb von 6 Monaten vor Unterzeichnung des ICF (z.B. Angina Pectoris oder Myokardinfarkt).</li> <li>• inadäquater venöser Zugang nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers oder des Personals im klinischen Zentrum</li> <li>• Erhalt von Erythropoetin oder von anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren innerhalb von 28 Tagen vor Unterzeichnung des ICF</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p>Von insgesamt 449 gescreenten Patientinnen und Patienten wurden 274 zufällig den 3 Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Voxelotor 900 mg -&gt; N = 92</li> <li>• Voxelotor 1.500 mg -&gt; N = 90</li> <li>• Placebo -&gt; N = 92</li> </ul> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Behandlungsgruppen „Voxelotor 1.500 mg“ und „Placebo“ relevant.</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Ort der Durchführung</b> Die Studie wurde an 58 klinischen Zentren in 12 Ländern durchgeführt: Ägypten (5), Frankreich (2), Italien (1), Jamaika (1), Kanada (1), Kenia (3), Libanon (2), Niederlande (2), Oman (1), Türkei (4), USA (30), Vereinigtes Königreich (6)</p> <p><b>Zeitraum der Durchführung</b> Einschluss erste/r Patient/in: 13.12.2016 Einschluss letzte/r Patient/in: k. A. Letzte/r Visite / Kontakt letzte/r Patient/in: 08.10.2019 Datenbankschluss: 22.11.2019</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Hb-Ansprechrage zu Woche 24</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Hb-Werts zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Veränderung von Markern der Hämolyse (indirektes Bilirubin, Retikulozytenzahl und Laktatdehydrogenase [LDH]-Wert) zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Ereignisrate von Episoden schwerer Anämie (Hb &lt;5,5 g/dl)</li> <li>• Ereignisrate von VOC</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Hb-Werts zu Woche 48 und Woche 72 gegenüber dem Ausgangswert</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung von Markern der Hämolyse (indirektes Bilirubin, Retikulozytenzahl und LDH-Wert) zu Woche 48 und Woche 72 gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>• Zeit bis zur 1. VOC</li> <li>• Zeit bis zum 1. ATS oder bis zur 1. Pneumonie</li> <li>• Zeit bis zur 1. Erythrozytentransfusion</li> <li>• Rate Opioid-Gebrauch (elektronisches Tagebuch)</li> <li>• Sickle Cell Disease Severity Measure (SCDSM)</li> <li>• European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level (EQ-5D-5L)</li> <li>• Clinical Global Impression of Change (CGIC)</li> <li>• Besuch von Schule und / oder Arbeit (elektronisches Tagebuch)</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik (z.B. maximale Konzentration im Plasma und Vollblut [<math>C_{max}</math>], maximale Konzentration im Plasma und Vollblut [<math>C_{min}</math>], Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve [AUC] und Eliminationshalbwertszeit [<math>t_{1/2}</math>]) von Voxelotor</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbrüche wegen UE</li> <li>• Laborparameter, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung und Elektrokardiogramm</li> </ul> <p><b>Post-hoc für den Studienbericht ausgewertete Endpunkte</b> (nicht im Studienprotokoll)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisrate von ATS und Pneumonie</li> <li>• Ereignisrate von Erythrozytentransfusionen</li> <li>• Ereignisrate von einer Veränderung des Hb-Werts zu Woche 72 gegenüber Baseline um weniger als -2 g/dl</li> </ul> <p><b>Post-hoc für das Dossier ausgewerteter Endpunkt</b> (nicht im Studienbericht)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrozyten-Transfusionsfreiheit</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p><u>A priori geplante Subgruppen<sup>2)</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (Jugendliche [12 bis &lt;18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre])</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa, andere)</li> <li>• HU-Therapie zu Baseline (ja, nein)</li> <li>• Vorgeschichte mit VOC I (1 Episode, &gt;1 Episode)</li> <li>• Hb-Wert zu Baseline (5,5 – &lt;7 g/dl, <math>\geq 7</math> g/dl)</li> </ul> <p><u>Post-hoc für den Studienbericht ausgewertete Subgruppen für die Endpunkte „Hb-Ansprechrates zu Woche 24“, „Veränderung des Hb-Werts zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“, „Veränderung des Hb-Werts zu Woche 48 und Woche 72 gegenüber dem Ausgangswert“, „UE“ und „Abbrüche wegen UE“</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Abstammung (arabisch / Mittlerer Osten, schwarz / afro-amerikanisch)</li> </ul> <p><u>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht) für die Endpunkte „Hb-Ansprechrates zu Woche 24“, „Zeit bis zur 1. VOC“, „Ereignisrate von VOC“, „Zeit bis zum 1. ATS oder 1. Pneumonie“, „Ereignisrate von ATS oder Pneumonie“, „EQ-5D-VAS“, „UE“, „SUE“ und „Abbrüche wegen UE“</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte mit VOC II (1 – 2 Episoden, <math>\geq 3</math> Episoden)</li> <li>• SCD-Genotyp (HBSS, HbS/<math>\beta^0</math>-Thalassämie)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opioid-Therapie zu Baseline (ja, nein)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Laut Studienprotokoll war für Gruppe 1 eine Behandlungsdauer von 12 – 72 Wochen vorgesehen, für Gruppe 2 eine Behandlungsdauer von 2 – 72 Wochen.

<sup>2)</sup> Der pU gibt im Studienprotokoll nicht an, für welche Endpunkte die Subgruppenmerkmale definiert wurden. Im Studienbericht wurden Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu den 5 Merkmalen für die Endpunkte „Hb-Ansprechrates zu Woche 24“, „Veränderung des Hb-Werts zu Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert“ und „Veränderung des Hb-Werts zu Woche 48 und Woche 72 gegenüber dem Ausgangswert“ berichtet, zu den 2 Merkmalen „Alter“ und „HU-Therapie zu Baseline“ für die Endpunkte „UE“ und „Abbrüche wegen UE“ und zum Merkmal „Vorgeschichte mit VOC I“ für den Endpunkt „Ereignisrate von VOC“. In Modul 4 des Nutzendossiers liegen Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zu den 4 Merkmalen „Alter“, „Region“, „HU-Therapie zu Baseline“ und „Vorgeschichte mit VOC I“ für die Endpunkte „Hb-Ansprechrates zu Woche 24“, „Zeit bis zur 1. VOC“, „Ereignisrate von VOC“, „Zeit bis zum 1. ATS oder 1. Pneumonie“, „Ereignisrate von ATS oder Pneumonie“, „EQ-5D-VAS“, „UE“, „SUE“ und „Abbrüche wegen UE“ vor.

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; AUC: Area Under the Curve; CGIC: Clinical Global Impression of Change; EQ-5D-5L: European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; Hb: Hämoglobin; HU: Hydroxyurea; IA: Interimsanalyse; ICF: Informed Consent Form; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SCD: Sichelzellerkrankheit; SCDSM: Sickle Cell Disease Severity Measure; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; VOC: Vasookklusive Krise

### Protokolländerungen

Es wurden 5 Änderungen des Originalprotokolls vom 19.10.2016 vorgenommen. Eine wichtige Änderung im Studienverlauf stellt die Entscheidung dar, die Gruppe 3 nicht zu rekrutieren.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie HOPE

Amendment	Wesentliche Änderungen
<b>Amendment 1.0</b> vom 09.11.2016, Einschluss <sup>1)</sup> : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung, dass Patientinnen und Patienten mit &gt;10 VOC innerhalb der letzten 12 Monate, die einen Krankenhaus-, Notfall- oder Arztpraxisbesuch erforderlich machten, ausgeschlossen wurden.</li> <li>• Ergänzung der Kriterien, die für den Endpunkt „Vasookklusive Krise“ erfüllt sein mussten, um einen 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 eine Ärztin / einen Arzt kontaktierte.</li> </ul>
<b>Amendment 2.0</b> vom 19.01.2017, Einschluss <sup>1)</sup> : k. A.	keine relevanten Änderungen
<b>Amendment 2.1</b> vom 18.08.2017, Einschluss <sup>1)</sup> : k. A.	keine relevanten Änderungen
<b>Amendment 3.0</b> vom 21.09.2017, Einschluss <sup>1)</sup> : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung, dass Personen, bei denen eine Einleitung einer HU-Therapie nach Einschätzung der Prüfarztin / des Prüfarztes im Studienverlauf zu erwarten ist, nicht in die Studie eingeschlossen werden dürfen.</li> <li>• Modifikation des Einschlusskriteriums zum Hb-Wert von <math>\geq 6,0</math> g/dl bis <math>\leq 10</math> g/dl zu <math>\geq 5,5</math> g/dl bis <math>\leq 10</math> g/d.</li> <li>• Ergänzung, dass Personen mit Erhalt von Erythropoetin oder anderer hämatopoetischer Wachstumsfaktoren innerhalb von 28 Tagen vor Unterzeichnung des ICF ausgeschlossen werden müssen.</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifikation des Ausschlusskriteriums zur Transfusion von Erythrozyten, sodass innerhalb von 60 Tagen, anstelle von 28 Tagen, nach Unterzeichnung des ICF keine Transfusionen erlaubt sind.</li> <li>• Erhöhung der Anzahl der Messzeitpunkte des EQ-5D-5L auf alle 4 Wochen innerhalb der ersten 24 Wochen, statt ausschließlich zu Tag 1, Woche 12 und Woche 24</li> </ul>
<b>Amendment 4.0</b> vom 03.01.2019, Einschluss <sup>1)</sup> : k. A.	Änderung der Hauptstudienpopulation, die Gruppe 1 und Gruppe 2, statt Gruppe 2 und Gruppe 3, umfasst.

<sup>1)</sup> Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten

Abkürzungen: EQ-5D-5L: European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level; ICF: Informed Consent Form; VOC: Vasookklusive Krise

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie HOPE

Intervention	Kontrolle
<b>Voxelotor 1.500 mg<sup>1)</sup></b> Voxelotor 5 Filmtabletten oder Kapseln zu je 300 mg, eingenommen 1-mal täglich oral mit Wasser oder einem anderen alkoholfreien Getränk	<b>Placebo<sup>1)</sup></b> 5 Filmtabletten oder Kapseln in Art der Verabreichung, Aussehen und Einnahmeschema identisch zu Voxelotor
<b>Gruppe 1</b> (12 – 72 Wochen) Einnahme morgens, keine fetthaltige Mahlzeit 4 Stunden vor und nach der Einnahme	
<b>Gruppe 2</b> (2 – 72 Wochen) Einnahme morgens oder abends, vorzugsweise zur gleichen Tageszeit, zu einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten	
<b>Dosisanpassungen</b> Dosisanpassungen (Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch) waren aufgrund von Nebenwirkungen (z.B. UE mit $\geq$ Grad 2 oder Ausschlag von Grad $\geq$ 1) und erhöhten ALT-Werten, die mit Voxelotor im Zusammenhang stehend eingestuft wurden, möglich.	
<b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei gleichzeitiger Anwendung von Voxelotor mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index ist Vorsicht geboten.</li> <li>• Die gleichzeitige Anwendung von Voxelotor mit starken Induktoren der Enzyme CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 und CYP3A5 sollte vermieden werden.</li> <li>• Astemizol, Cisaprid und Terfenadin sind kontraindiziert.</li> </ul>	
<b>Erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HU-Therapie, wenn die Einnahme für <math>\geq</math>90 Tage vor Unterzeichnung des ICF in einer stabilen Dosis (mg/kg) erfolgte und keine Dosismodifikation im Verlauf der Studie erwartet wird (die Einleitung einer HU-Therapie nach Randomisierung war nicht zulässig)</li> <li>• L-Glutamin</li> <li>• Bluttransfusionen</li> <li>• Penicillin, Folsäure und Codein</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Wenn eine Dosis versäumt wird, soll die Behandlung am Tag nach der versäumten Dosis fortgesetzt werden.

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; ICF: Informed Consent Form; UE: Unerwünschtes Ereignis

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich ihrer Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in ebendiesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Sämtliche Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie HOPE

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	ja	ja
Hämoglobin Hb-Ansprechrates <sup>1)</sup> Veränderung des Hb-Werts	Morbidität	ja ja	ergänzend nein
Hämolyse indirektes Bilirubin Retikulozytenzahl LDH		ja ja ja	nein nein nein
VOC		ja	ja
ATS oder Pneumonie		ja	ja
Erythrozyten-Transfusionsfreiheit		ja	nein
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja

<sup>1)</sup> primärer Endpunkt

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; Hb: Hämoglobin; LDH: Laktatdehydrogenase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: Vasookklusive Krise

### 2.3.1 Mortalität

#### Todesfälle

Die Anzahl an Todesfällen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Anzahl an verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde in der Studie HOPE im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben (entspricht UE mit CTCAE-Grad 5).

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Todesfälle sind entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Endpunkt.



### Validität

Die Erhebung von Todesfällen wird als valide angesehen.

## **2.3.2 Morbidität**

### **Hämoglobin**

Der primäre Endpunkt „Hämoglobin(Hb)-Ansprechrage“ der Studie HOPE wird im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt. Die „Veränderung des Hb-Werts“ wird aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die „Hb-Ansprechrage“ ist definiert als Hb-Anstieg von  $>1$  g/dl, gegenüber dem Ausgangswert, bis Woche 24. Der Hb-Wert zu Woche 24 entspricht dem Mittelwert der 2 Hb-Werte zu Woche 20 und Woche 24. Insofern der Hb-Wert zu Woche 20 oder zu Woche 24 fehlt, wird der jeweils andere Hb-Wert allein zur Bewertung herangezogen.

Zusätzlich berichtet der pU die Veränderung des Hb-Werts, gegenüber dem Ausgangswert, zu den Wochen 24, 48 und 72.

Die Bestimmung des Hb-Werts erfolgte zur Sicherstellung standardisierter Verfahren in einem zentralen Labor. Es fand zur jeweiligen Studienvsute eine Blutentnahme statt, zur Studienvsute an Tag 1 mindestens 30 Minuten vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. In den vom pU zitierten Quellen findet sich jedoch keine plausible Begründung für das gewählte Responsekriterium von 1 g/dl für den Endpunkt „Hb-Ansprechrage“.

### Patientenrelevanz

Der pU führt in Modul 4 des Nutzendossiers aus, dass die Diagnosestellung einer chronischen hämolytischen Anämie, eines Leitsymptoms der Sichelzellerkrankung, anhand der Messung des Hb-Werts erfolgt. Die mittels Hb-Wert diagnostizierte Anämie ist für Patientinnen und Patienten jedoch nicht spürbar, sondern lediglich die Symptome, die als Folge der Anämie entstehen können (z.B. Fatigue oder Schmerzen). Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet. In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen zitiert der pU eine Untersuchung an 60 Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 15 bis 30 Jahren mit einer Sichelzellerkrankung, in der eine Korrelation zwischen dem Hb-Wert und Fatigue, erfasst mittels 7-Item-PROMIS Short Form – Fatigue, berichtet wird. Eine Korrelation zwischen dem Hb-Wert und Fatigue, erfasst mittels „Brief Fatigue Inventory“ oder „Multidimensional Fatigue Symptom Inventory – Short Form“, zeigte sich nicht [1].

Diese Untersuchung erfüllt die Anforderung an eine Validierung des Hb-Werts als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nicht.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

## **Hämolyse**

Der Endpunkt „Hämolyse“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Hämolyse“ umfasst die Marker indirektes Bilirubin ( $\mu\text{mol/l}$ ), Retikulozytenzahl (in % und absolut [ $10^9/l$ ]) sowie Laktatdehydrogenase (U/l).

Die Untersuchung der Parameter (Hämatologie und Serumchemie) erfolgte zur Sicherstellung standardisierter Verfahren in einem zentralen Labor. Hierfür fand zur jeweiligen Studienvisite eine Blutentnahme statt, zur Studienvisite an Tag 1 mindestens 30 Minuten vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts „Hämolyse“ ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Hämolyse“ wird vom pU in Modul 4 des Nutzendossiers mit Verweis auf den EPAR damit begründet, 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 [5]. Im Protokoll der Studie HOPE führt der pU aus, dass unkonjugiertes (indirektes) Bilirubin als Abbauprodukt des Hämoglobins bei einer SCD mit der Lebensdauer von Erythrozyten korreliert. Zusätzlich verweist der pU auf eine hohe Korrelation zwischen der Retikulozytenzahl (in %) und der Lebensdauer von Erythrozyten und auf eine Messung der Retikulozytenzahl zur Einschätzung der Erythropoese im Knochenmark. Asymptomatische Befunde auf Basis von Laboruntersuchungen werden als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Da vom pU mit dem Nutzendossier keine Publikationen vorgelegt wurden, die die Anforderungen an eine Validierung der Laborparameter als Surrogatendpunkte für einen patientenrelevanten Endpunkt erfüllen, wird der Endpunkt „Hämolyse“ als nicht patientenrelevant eingestuft.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

## **Akutes Thoraxsyndrom (ATS) oder Pneumonie**

Der Endpunkt „ATS oder Pneumonie“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „ATS oder Pneumonie“ ist definiert durch 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.

#### *Bewertung*

Die vom pU vorgelegte Operationalisierung des Endpunkts „ATS oder Pneumonie“ ist nicht in Gänze nachvollziehbar. In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen berichtet der pU nicht, welche respiratorischen Symptome die Patientinnen und Patienten zeigen mussten (wie z.B. seitenungleiches Atemgeräusch, Husten oder Giemen) und ob es einen einheitlichen Standard für die Bewertung in den Studienzentren gab.

Der pU begründet die in den kombinierten Endpunkt eingehenden Komponenten damit, dass das ATS klinisch und radiologisch nur schwer von einer Pneumonie zu unterscheiden ist. Dieser Begründung kann gefolgt werden [2,6].

#### Patientenrelevanz

Das Auftreten eines ATS bzw. einer Pneumonie wird entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingestuft.

#### Validität

Die Validität der Erhebung des Endpunkts „ATS oder Pneumonie“ lässt sich aufgrund fehlender Angaben bei der Operationalisierung nicht abschließend beurteilen.

#### **Vasookklusive Krise (VOC)**

Der Endpunkt „VOC“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt „VOC“ ist ein kombinierter Endpunkt aus den beiden Ereignissen ATS und akute Schmerzkrise, für den die folgenden 4 Kriterien erfüllt sein mussten:

- mittelstarke bis starke Schmerzen über eine Dauer von  $\geq 2$  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.

Angaben zur Operationalisierung eines ATS finden sich bei Operationalisierung des Endpunkts „ATS oder Pneumonie“.

In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen findet sich die Angabe, dass eine VOC möglicherweise in einer Gesundheitseinrichtung (z.B. im Krankenhaus, in der Arztpraxis oder in der Notfallaufnahme) aufgetreten sein kann.

Das Auftreten von ATS und akuten Schmerzkrise wurde im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Die Erfassung der Medikation mit Analgetika fand im elektronischen Prüfbogen (eCRF) ab Unterzeichnung des ICF bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation statt. Die Anwendung von Opioiden wurde im eCRF und in einem elektronischen Tagebuch ab Tag 1 mit Angabe zur Dosierung und Häufigkeit (pro Tag) dokumentiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts „VOC“ ist nicht vollständig nachvollziehbar.

Es ist, laut den Ausführungen des pU in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen, davon auszugehen, dass Patientinnen und Patienten mit einem Verdacht auf eine VOC ggf. in einer Gesundheitseinrichtung vorstellig wurden, die nicht dem Studienzentrum entspricht. Es ist unklar, welche Angaben bei einem Besuch einer Gesundheitseinrichtung oder zur Visite im jeweiligen Studienzentrum auf welche Art und Weise erfasst wurden (z.B. Datum und Dauer von Schmerzepisoden, Bestimmung der Schmerzintensität, Einleitung einer Schmerztherapie und Abklärung der Schmerzursache). Den Unterlagen des pU ist nicht zu entnehmen, wie eine Weiterleitung der Angaben zu den 4 Kriterien an die Studienzentren zur stringenten Erfassung im eCRF erfolgte.

### Patientenrelevanz

VOC werden im vorliegenden Anwendungsgebiet und in der vorliegenden Operationalisierung entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant erachtet.

### Validität

Die Validität der Erhebung des Endpunkts „VOC“ lässt sich, wegen fehlender Angaben bei der Operationalisierung, nicht abschließend beurteilen. Kritisch anzumerken ist, dass in der Studie HOPE für den Endpunkt „VOC“ keine Adjudizierung von Ergebnissen durch ein unabhängiges, verblindetes Gremium erfolgte.

### **Erythrozyten-Transfusionsfreiheit**

Der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ ist definiert als Anteil der Personen, die ab der Randomisierung bis Woche 72 nicht mit einer Transfusion von Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden. Personen, die mit regelmäßigen Transfusionen (chronisch, prophylaktisch oder präventiv) behandelt werden, wurden in der Studie HOPE ausgeschlossen. Laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers geht der pU davon aus, dass die Transfusionen im Rahmen der Studiendurchführung vorwiegend zur Behandlung von akuten Symptomen der SCD eingesetzt wurden. Die Entscheidung für die Durchführung einer Transfusion wurde anhand des klinischen Bildes der Patientin / des Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes getroffen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ ist nachvollziehbar. Gemäß der Ausführungen in der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten (2020) sollte die Indikation zur Erythrozytentransfusion bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Anämie vorrangig anhand der individuellen klinischen Symptomatik und nicht ausschließlich anhand von Laborwerten (wie z.B. Hb-Wert) gestellt werden [3]. Das Vorgehen des pU, die Entscheidung zur Erythrozytentransfusion anhand einer Beurteilung des klinischen Gesamtbildes zu treffen, ist somit nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

In Anwendungsgebieten, in denen Patientinnen und Patienten auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, kann eine langfristige Vermeidung einer Transfusion als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft werden. Bei der Mehrheit der Personen beider Behandlungsgruppen fand innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten statt (56 (62%) Voxelotor-Arm bzw. 63 (69%) Placebo-Arm), gefolgt von 1 Transfusion bei 23 (26%) Personen des Voxelotor-Arms und 16 (17%) des Placebo-Arms. Zudem erfolgte bei 58 (64 %) Personen des Voxelotor-Arms und 59 (64 %) des Placebo-Arms im Studienverlauf keine Erythrozytentransfusion. Lediglich 1 Transfusion erhielten 16 (18 %) Personen des Voxelotor-Arms und 16 (17 %) des Placebo-Arms. Da in der Studie HOPE Patientinnen und Patienten, die mit regelmäßigen Transfusionen behandelt wurden, somit nicht berücksichtigt wurden, wird der Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

## **Gesundheitszustand**

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde über die Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) zu Beginn der Studienvisiten mittels eines Mobilgeräts durch die Patientinnen und Patienten erfasst.

Der EQ-5D-5L (European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 Level) umfasst 5 Dimensionen („Mobilität“, „Selbstpflege“, „Gewöhnliche Aktivitäten“, „Schmerz / Unwohlsein“, „Angst / Depression“) mit je 5 Antwortmöglichkeiten (von 1 „keine Probleme“ bis 5 „extreme Probleme“) und die VAS.

Bei der VAS handelt es sich um eine numerische Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientin / der Patient die Frage zu ihrem / seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. „0“ steht für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand, „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen führt der pU aus, dass der EQ-5D-5L in den Studienzentren aller Länder eingesetzt wurde, insofern eine in die jeweilige Landessprache übersetzte und validierte Version zur Verfügung stand.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand“ ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Eine von Patientinnen und Patienten berichtete Verbesserung des Gesundheitszustands wird entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant eingestuft.

### Validität

Die VAS des EQ-5D wird als valide angesehen.

## **2.3.3 Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Ein „UE“ war definiert als jegliches nachteilige medizinische Vorkommnis, das Patientinnen und Patienten widerfährt, denen die Studienmedikation verabreicht wurde. Ein „UE“ konnte jedes ungünstige, unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), jedes Symptom und jede Krankheit sein, unabhängig davon, ob mit der Anwendung der Studienmedikation ein kausaler Zusammenhang vermutet worden ist. Sowohl vorbestehende Erkrankungen als auch SCD-bedingte Komplikationen und Symptome waren von der Definition von UE umfasst, wenn sich diese nach ärztlichem Ermessen in ihrem Schweregrad oder ihrer Frequenz verschlechtert oder hinsichtlich ihrer Eigenschaften verändert haben.

Als „SCD-bedingte Komplikationen“, die zum Zeitpunkt des Screenings im Voxelotor- und Placebo-Arm fortbestanden, sind im Studienbericht die Ereignisse „Akutes Thoraxsyndrom“, „Hämaturie“, „Lebersequestration“, „Nierendysfunktion“, „Beinulzera“, „Priapismus“, „Pulmonale Hypertonie“, „Retinopathie“, „Skleraler Ikterus“ und „Sequestrierung der Milz“ aufgelistet. Im Studienbericht hat der pU das Auftreten von Beinulzera und skleralem Ikterus,

in Modul 4 des Nutzendossiers von Beinulzera als chronische SCD-bedingte Komplikationen zudem selektiv betrachtet.

Als „SCD-bedingte UE“ führt der pU im SAP (Version 5.0 vom 03.01.2019) auf Ebene von PT die Ereignisse „Sichelzellanämie mit Krise“, „Akutes Thoraxsyndrom“, „Pneumonie“ (einschließlich aller PT, die im Zusammenhang mit einer Pneumonie dokumentiert wurden), „Priapismus“ und „Osteonekrose“ auf. Laut Angaben im Studienbericht traten auf PT-Ebene die beiden Ereignisse „Pneumonie“ und „Pneumonie durch Mykoplasmen“ auf.

Im Studienbericht wurden die Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Sicherheit vom pU unter Herausrechnung SCD-bedingter UE deskriptiv dargestellt. Für Modul 4 des Nutzendossiers wird hingegen keine Auswertung zum Vergleich von Voxelotor und Placebo ohne die Ereignisse der Grunderkrankung durchgeführt.

UE wurden ab der Unterzeichnung des ICF bis zur Follow-up-Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst und im eCRF dokumentiert. Jedes UE wurde bis zu seinem Abklingen nachbeobachtet oder, wenn das UE dauerhaft bestehen bleibt, bis alle zumutbaren Bemühungen zur Abklärung einer potentiellen Ursache ausgeschöpft wurden.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA; Version 22.0) und die Klassifizierung nach ihrem Schweregrad gemäß „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE; Version 4.03). Für UE, die nicht mit der Klassifikation nach CTCAE eingeteilt werden konnten, wurde das folgende Schema gewählt:

- gering (Grad 1): asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert
- mäßig (Grad 2): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Begrenzung der altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens
- schwer (Grad 3): medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; behindernd; Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens
- lebensbedrohlich (Grad 4): lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert
- tödlich (Grad 5): Tod

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes UE, das:

- tödlich ist,
- lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergeht oder
- ein anders wichtiges medizinisches Ereignis ist, das die Patientin / den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

Davon nicht umfasst war eine stationäre Behandlung, wenn der Krankenhausaufenthalt oder die Prozedur (z.B. operativer Eingriff) bereits vor Unterzeichnung des ICF geplant war.

Gemäß Modul 4 des Nutzendossiers wurden keine „UE von besonderem Interesse“ erhoben.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Anzumerken ist, dass neben den PT, die durch den pU als mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehend definiert wurden, auch z.B. Milzsequestration, Lebersequestration sowie Retinopathien Komplikationen einer SCD darstellen und der Grunderkrankung zugeordnet werden können.

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. „Sichelzellanämie mit Krise“ und „Akutes Thoraxsyndrom“ (jeweils PT)) ausgeschlossen wurden. Eine selektive Betrachtung von Beinulzera und skleralem Ikterus wird als nicht adäquat erachtet.

#### Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

#### Validität

Die Erhebung von UE wird als valide angesehen.

### 2.3.4 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie HOPE

Endpunkt	Studienphase	Screening	Behandlungsphase													Follow-Up	
	Woche		1 <sup>1)</sup>	2	4	6	8	12	16	20	24	36	48	60	72		
	Tag	-35 bis -1	1													EOT	EOS <sup>2)</sup>
Hb-Ansprechrates <sup>3)4)</sup>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ATS oder Pneumonie <sup>5)</sup>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
VOC <sup>5)6)</sup>		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)			x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

<sup>1)</sup> Die Erhebungen an Tag 1 erfolgten mindestens 30 Minuten vor der 1. Dosis der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> Die Follow-Up-Visite bei Studienende wurde 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation durchgeführt.

<sup>3)</sup> primärer Endpunkt

<sup>4)</sup> Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>5)</sup> Die Erfassung der Ereignisse erfolgte im Rahmen der Datenerhebung zu Endpunkten der Kategorie „Sicherheit“.

<sup>6)</sup> Die Erfassung der Einnahme von Opioiden, Ketorolac oder anderen Analgetika erfolgte im eCRF ab Unterzeichnung des ICF bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Anwendung von Opioiden wurde zudem in einem elektronischen Tagebuch ab Tag 1 mit Angabe zur Dosierung und Häufigkeit (pro Tag) dokumentiert.

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; eCRF: Electronic Case Report Form; EOS: End of Study; EOT: End of Treatment; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; Hb: Hämoglobin; ICF: Informed Consent Form; VOC: Vasookklusive Krise



## 2.4 Statistische Methoden

Für die Studie HOPE liegen 5 Versionen des SAP vor, mit Version 1.0 vom 24.04.2017. Version 5.0 des SAP vom 03.01.2019 wurde vor dem Zeitpunkt des letzten Kontakts / der letzten Visite (08.10.2019) finalisiert.

### Analysepopulationen:

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: alle randomisierten Patientinnen und Patienten.
- Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die  $\geq 1$  Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

### Datenschnitte

Für die Nutzenbewertung werden die Daten zu Studienende (Datenbankschluss: 22.11.2019) herangezogen.

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

#### Endpunkt „Hb-Ansprechrates“

Für den Endpunkt „Hb-Ansprechrates“ stellt der pU im Studienbericht, gemäß Präspezifizierung, die Differenz in den Ansprechrates [95 %-KI] mit dem zugehörigen p-Wert, basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode und 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]), dar.

Mit dem Nutzendossier hat der pU zusätzlich Ergebnisse 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 <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

#### Endpunkt „VOC“

Für den Endpunkt „VOC“ wird im Studienbericht, laut Angaben im SAP, die jährliche Ereignisrate pro Behandlungsgruppe und das Rate Ratio [95 %-KI] mit dem jeweiligen p-Wert, basierend auf einem negativ-Binomialmodell und unter Adjustierung nach den 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]), dargestellt.

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 <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

#### Endpunkt „ATS oder Pneumonie“

In Ergänzung zu der a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten Responderanalyse für die „Zeit bis zum 1. ATS oder bis zur 1. Pneumonie“ berichtet der pU in Modul 4 des Dossiers, analog zum Endpunkt „VOC“, das HR [95 %-KI] mit dem zugehörigen p-Wert.

Im Studienbericht wird zusätzlich, gemäß Ausführungen im SAP, die jährliche Ereignisrate pro Behandlungsgruppe und das Rate Ratio [95 %-KI] mit dem zugehörigen p-Wert, basierend auf einem negativ-Binomialmodell und unter Adjustierung 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]), dargestellt.

#### Endpunkt „Gesundheitszustand“

Im Studienbericht stellt der pU die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“, erfasst per EQ-5D-VAS, gemäß Präspezifizierung, ausschließlich deskriptiv dar.

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 <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  $\geq 15$  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 <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]), erfolgte.

#### Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurden durch den pU, den Angaben im SAP und Studienprotokoll folgend, im Studienbericht deskriptiv, je Behandlungsgruppe, auf Basis der Sicherheitspopulation dargestellt. Davon sind, gemäß Präspezifizierung, UE umfasst, die im 4-wöchigen Follow-up aufgetreten sind.

Für das Nutzendossier wurden vom pU zudem OR, ARR und RR mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten 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 <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

### **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

#### Endpunkt „Hb-Ansprechrte“

- Personen ohne Hb-Wert zu beiden Messzeitpunkten (Woche 20 und Woche 24), aufgrund von Lost-to-Follow-up, VOC oder einer Hospitalisierung wegen VOC, wurden als Non-Responder gewertet. Wenn der Hb-Wert an 1 der 2 Messzeitpunkte fehlte, erfolgte die Auswertung zu Woche 24 auf Basis des vorhandenen Hb-Werts.
- Personen mit Einleitung einer HU-Therapie nach Randomisierung und vor Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet.
- Personen mit einer Erythrozytentransfusion aufgrund einer Anämie innerhalb von 8 Wochen vor dem Messzeitpunkt zu Woche 24 wurden als Non-Responder gewertet. Wenn eine Transfusion aus anderen Gründen innerhalb von 8 Wochen vor dem Messzeitpunkt zu Woche 24 durchgeführt wurde, wurde der Hb-Wert zu Woche 24 durch den letzten Hb-Wert vor der Transfusion ersetzt.

## Sekundäre Endpunkte

Für die Analysen der in der Nutzenbewertung berücksichtigten sekundären Endpunkte wurden keine fehlende Werte ersetzt. Imputationen erfolgten, laut Angaben im SAP, bei unvollständigen Datumsangaben.

## **Einschätzung der statistischen Auswertungen**

Der pU legt für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) in Modul 4 des Nutzendossiers Ergebnisse einer Analyse mittels MMRM zu Woche 72 und einer Responderanalyse für den Anteil der Personen mit einer Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zu den Wochen 24 und 72 in der EQ-5D-VAS vor (siehe Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen). Da die Rücklaufquoten, bezogen auf die ITT-Population, zu keinem Zeitpunkt sowohl im Voxelotor- als auch im Placebo-Arm  $\geq 70$  % betragen, kommt der pU zum Schluss, dass sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Voxelotor im Vergleich zu Placebo ableiten lassen.

Der geringe Rücklauf der EQ-5D-VAS ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass der EQ-5D-5L, laut Angaben im Studienprotokoll, lediglich in den Ländern eingesetzt wurde, in denen eine in die jeweilige Landessprache übersetzte und validierte Version zur Verfügung stand. Bereits an Tag 1 lag nur für 66 (73 %) Patientinnen und Patienten im Voxelotor-Arm und 62 (67 %) im Placebo-Arm ein EQ-5D-VAS-Wert vor. Der pU gibt in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen nicht an, in welchen Ländern und bei wie vielen Personen die EQ-5D-VAS aufgrund dessen nicht erhoben wurde.

Unabhängig davon wären die Angaben wünschenswert, welche statistischen Methoden für die post hoc durchgeführten Auswertungen verwendet wurden und auf welche Art und Weise der Umgang mit einer unvollständigen Datenerfassung erfolgte.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

*Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie HOPE*

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
HOPE	ja <sup>1)</sup>	ja <sup>1)</sup>	ja <sup>2)3)</sup>	ja <sup>2)3)</sup>	nein	nein	niedrig

<sup>1)</sup> Die Zuteilung der Personen zu den Studienarmen erfolgte zentral und verdeckt mit einem Interactive Voice/Web Response System. Die permutierte Blockrandomisierung erfolgte stratifiziert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren „HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]).

<sup>2)</sup> Die Prüffärztin / der Prüffarzt konnte aus medizinischen Gründen entblindet werden. Der Grund der Entblindung (z.B. Notfall, SUE oder Schwangerschaft) musste umgehend dokumentiert und dem Sponsor mitgeteilt werden.

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. In Tabelle 8 wird das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte dargestellt.

**Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie HOPE**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
Todesfälle	ja	ja <sup>1)</sup>	nein	nein	niedrig
<b>Morbidität</b>					
Hb-Ansprechrage	ja <sup>2)</sup>	ja	nein	ja <sup>3)</sup>	niedrig <sup>4)</sup>
<b>ATS oder Pneumonie</b>					
Ereignisrate	ja	ja	nein	nein	niedrig
Ereigniszeitanalyse	ja	ja	nein	ja <sup>3)5)</sup>	unklar
<b>VOC</b>					
Ereignisrate	ja	ja	nein	nein	niedrig
Ereigniszeitanalyse	ja	ja	nein	ja <sup>3)5)</sup>	unklar
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)<sup>6)</sup></b>					
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja <sup>1)</sup>	nein	ja <sup>3)</sup>	unklar

<sup>1)</sup> Auswertungen auf Basis der Sicherheitspopulation (siehe Kapitel 2.4. Statistische Methoden und Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie HOPE)

<sup>2)</sup> Für die Prüferin / den Prüfer wurde der Hb-Wert unkenntlich gemacht. Das Monitoring des Hb-Werts erfolgte regelmäßig durch ein Datenüberwachungskomitee (DSMD). Die Prüferin/der Prüfer wurde von dem DSMB über eine Reduktion des Hb-Werts auf <5,0 g/dl und eine Reduktion des Hb-Werts um  $\geq 3$  g/dl gegenüber dem Wert zum Zeitpunkt des Screenings in Kenntnis gesetzt.

<sup>3)</sup> Der pU gibt in Modul 4 des Nutzendossiers nicht an, ob die post hoc durchgeführte Auswertungen adjustiert nach den 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]) erfolgte.

<sup>4)</sup> Trotz der Unsicherheit, ob der pU die Berechnung des Effektschätzers adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung vorgenommen hat, ist davon auszugehen, dass sich unter Adjustierung ebenfalls ein deutlicher, positiver statistisch signifikanter Effekt zeigt. Im Studienbericht präsentiert der pU die Differenz in den Ereignisraten, das 95 %-KI und den zugehörigen p-Wert, basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode und adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“, „Region“ und „Alter“). Der p-Wert von <0,001 (stratifiziert) bestätigt den p-Wert aus der nicht-stratifizierten post-hoc-Auswertung.

<sup>5)</sup> Angaben zur Beobachtungszeit und zu den Zensierungsgründen lassen sich weder in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen noch in Modul 4 finden.

<sup>6)</sup> Es liegen keine verwertbaren Daten vor; zur Begründung siehe Einschätzung der statistischen Auswertungen in der vorliegenden Nutzenbewertung.

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; DSMD: Data Safety Monitoring Board; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; Hb: Hämoglobin; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VOC: Vasookklusive Krise

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In die Studie HOPE wurden 274 Personen eingeschlossen und einer Behandlung mit Voxelotor 1.500 mg/Tag (N = 90), Voxelotor 900 mg/Tag (N = 92) oder mit Placebo (N = 92) randomisiert im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ist nur der Voxelotor-Arm mit einer verabreichten Dosis von 1.500 mg täglich, gemäß Fachinformation, zu betrachten (im Folgenden „Voxelotor-Arm“ genannt). 2 Personen im Voxelotor-Arm und 1 Person im Placebo-Arm haben keine Dosis der Studienmedikation erhalten und sind somit nicht von der Sicherheitspopulation umfasst.

Die Studienbehandlung mit Voxelotor und mit Placebo erfolgte im Median 71,9 Wochen. Bei 27 (30 %) Personen im Voxelotor-Arm und 26 (28 %) Personen im Placebo-Arm erfolgte ein Abbruch der Einnahme der Studienmedikation. Die 2 häufigsten Gründe für einen Abbruch waren UE und der Entzug der Einwilligung. Nach Beendigung der Studienmedikation sollten die Patientinnen und Patienten 4 Wochen nachbeobachtet werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Allgemeine Angaben zur Studie HOPE

Studie HOPE Allgemeine Angaben	Voxelotor 1.500 mg n (%)	Placebo n (%)
ITT-Population <sup>1)</sup>	90 (100)	92 (100)
Sicherheitspopulation <sup>1)</sup>	88 (98)	91 (99)
Abbruch der Studie, n (%)	27 (30)	26 (28)
Aufgrund von:		
UE	11 (12)	6 (7)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (7)	10 (11)
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (1)	1 (1)
Lost-to-Follow-up	1 (1)	0 (0)
Protokollverletzung	5 (6)	3 (3)
Schwangerschaft	0 (0)	1 (1)
andere Gründe	3 (3)	5 (5)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	27 (30)	26 (28)
Aufgrund von:		
UE	11 (12)	7 (8)
Entzug der Einverständniserklärung	6 (7)	9 (10)
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (1)	1 (1)
Lost-to-Follow-up	0 (0)	0 (0)
Protokollverletzung	6 (7)	3 (3)
Schwangerschaft	0 (0)	1 (1)
andere Gründe	3 (3)	5 (5)
	<b>N = 88</b>	<b>N = 91</b>
Mediane Behandlungsdauer <sup>2)</sup> (in Wochen) (min; max)	71,9 (4,0; 77,7)	71,9 (0,3; 76,0)
	<b>N = 90</b>	<b>N = 92</b>
Mediane Beobachtungsdauer (in Wochen) (min; max)	72,1 (0,1; 88,6)	72,1 (0,1; 87,1)

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 1.4 Statistische Methoden

<sup>2)</sup> Die Behandlungsdauer in Wochen ist definiert als (Datum der letzten Dosis – Datum der 1. Dosis + 1) / 7.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen zu Studienbeginn weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 10).

Die Patientinnen und Patienten waren im Voxelotor-Arm im Median 24 Jahre alt, im Placebo-Arm 28 Jahre. In beiden Studienarmen waren rund ein Sechstel Kinder und Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren. Die Mehrheit war weiblich und schwarz/afroamerikanischer Abstammung. Der Anteil der Personen weißer Abstammung war im Voxelotor-Arm mehr als doppelt so groß wie im Placebo-Arm (13 % vs. 5 %).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit HbSS-Genotyp war in beiden Studienarmen am höchsten, gefolgt von HbS/β<sup>0</sup>-Thalassämie und HbS/β<sup>+</sup>-Thalassämie. Im Voxelotor-Arm betrug der mediane Ausgangs-Hb-Wert 8,7 g/dl, im Placebo-Arm 8,6 g/dl. In den letzten 12 Monaten vor dem Screening hatten 55 (61 %) Personen im Voxelotor-Arm und 53 (58 %) im Placebo-Arm ≥2 VOC. Der Anteil der Personen mit ≥1 ATS war im Voxelotor-Arm mit 10 (11%) höher als im Placebo-Arm mit 3 (3%). Eine Hydroxyurea(HU)-Therapie zu Baseline erhielten jeweils 58 (64 %) Personen im Voxelotor-bzw. Placebo-Arm (63 %). Die Mehrheit erhielt in den letzten 12 Monaten vor dem Screening keine Erythrozytentransfusion (62 % Voxelotor-Arm bzw. 69 % Placebo-Arm), gefolgt von 1 Transfusion bei 23 (26 %) Patientinnen und Patienten im Voxelotor-Arm und 16 (17 %) im Placebo-Arm.

*Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie HOPE; ITT-Population*

<b>Studie HOPE Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 90</b>	<b>Placebo N = 92</b>
<i>Alter (in Jahren)</i> MW (SD) Median (min; max)	27 (11,7) 24 (12; 59)	28 (11,5) 28 (12; 64)
<i>Altersgruppe (in Jahren), n (%)</i> 12 bis <18 ≥18	14 (16) 76 (84)	17 (19) 75 (82)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	32 (36) 58 (64)	42 (46) 50 (54)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> arabisch/Mittlerer Osten asiatisch schwarz/afroamerikanisch weiß andere	20 (22) 1 (1) 59 (66) 12 (13) 2 (2)	20 (22) 0 (0) 63 (69) 5 (5) 6 (7)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika Europa andere <sup>1)</sup>	34 (38) 19 (21) 37 (41)	35 (38) 18 (20) 39 (42)
<i>SCD-Genotyp, n (%)</i> HbSS HbSC HbS/β <sup>0</sup> -Thalassämie HbS/β <sup>+</sup> -Thalassämie anderer	61 (68) 3 (3) 18 (20) 7 (8) 1 (1)	74 (80) 2 (2) 11 (12) 3 (3) 2 (2)
<i>Ausgangs-Hb-Wert<sup>2)</sup> (in g/dl)</i> MW (SD) Median (min; max)	8,6 (1,1) 8,7 (5,9; 10,8)	8,6 (1,1) 8,6 (6,1; 10,5)

<b>Studie HOPE Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 90</b>	<b>Placebo N = 92</b>
<i>Vorgeschichte mit VOC3), n (%)</i>		
1	35 (39)	39 (42)
2	22 (24)	19 (21)
3	14 (16)	13 (14)
4	9 (10)	9 (10)
5	5 (6)	5 (5)
6	1 (1)	3 (3)
≥7	4 (4)	4 (4)
MW (SD)	2,5 (1,9)	2,5 (1,9)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 10,0)	2,0 (1,0; 10,0)
<i>Vorgeschichte mit ATS3), n (%)</i>		
0	80 (89)	89 (97)
1	9 (10)	2 (2)
2	1 (1)	0 (0)
≥3	0 (0)	1 (1)
MW (SD)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 3,0)
<i>Krankheitsdauer (in Jahren)4), n (%)</i>	87 (97)	87 (95)
MW (SD)	22,2 (12,4)	24,6 (13,1)
Median (min; max)	20,1 (1,1; 54,9)	22,0 (2,2; 63,1)
<i>HU-Therapie zu Baseline, n (%)</i>		
ja	58 (64)	58 (63)
nein	32 (36)	34 (37)
<i>Anzahl Transfusionen3), n (%)</i>		
0	56 (62)	63 (69)
1	23 (26)	16 (17)
2	4 (4)	5 (5)
3	3 (3)	4 (4)
4	0 (0)	1 (1)
5	0 (0)	1 (1)
6	1 (1)	1 (1)
≥7	3 (3)	1 (1)
<i>Vorthherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>		
ja	86 (96)	89 (97)
nein	4 (4)	3 (3)

<sup>1)</sup> Die Kategorie „Andere“ umfasst die Länder Ägypten, Jamaika, Kenia, Libanon und Oman.

<sup>2)</sup> Der Ausgangs-Hb-Wert entspricht dem Mittelwert aller Hb-Werte bis einschließlich Tag 1, die vor der 1. Dosis der Studienmedikation erhoben wurden.

<sup>3)</sup> innerhalb von 12 Monaten vor Screening

<sup>4)</sup> Die Krankheitsdauer ist definiert als Zeit ab der Diagnose bis zum Datum der 1. Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; Hb: Hämoglobin; HU: Hydroxyurea; MW: Mittelwert; SCD: Sichelzellerkrankung; SD: Standardabweichung; VOC: Vasookklusive Krise

## Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation

Studie HOPE Angaben zur Exposition	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91
Anzahl an Kapseln/Tabletten MW (SD) Median (min; max)	1.904,8 (824,7) 2.400 (140; 2.565)	1.901,8 (787,9) 2.380 (10; 2.615)
Dosisanpassungen, n (%)		
Unterbrechung	72 (82)	81 (89)
Reduktion	25 (28)	15 (16)

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

## Begleitmedikation

Alle 179 (100 %) Patientinnen und Patienten erhielten mindestens 1 Begleitmedikation. In der Studie HOPE wurde in beiden Studienarmen am häufigsten Folsäure angewendet, gefolgt von Paracetamol. Im Voxelotor-Arm erhielten 59 (67 %) Personen eine Kombinationstherapie mit HU, im Placebo-Arm 63 (69 %) Personen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von  $\geq 30$  % in einem Studienarm in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation

Studie HOPE Begleitmedikation ATC-Klassifikation	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91
<b>Erhalt mindestens einer Begleitmedikation</b>	<b>88 (100)</b>	<b>91 (100)</b>
<b>Folsäure und Derivate</b>	<b>74 (84)</b>	<b>82 (90)</b>
Folsäure	74 (84)	82 (90)
<b>Anilide</b>	<b>63 (72)</b>	<b>77 (85)</b>
Paracetamol	62 (71)	75 (82)
<b>Andere antineoplastische Mittel</b>	<b>59 (67)</b>	<b>63 (69)</b>
Hydroxycarbamid <sup>1)</sup>	59 (67)	63 (69)
<b>Propionsäure-Derivate</b>	<b>60 (68)</b>	<b>59 (65)</b>
Ibuprofen	56 (64)	52 (57)
<b>Natürliche Opium-Alkaloide</b>	<b>57 (65)</b>	<b>60 (66)</b>
Morphin	40 (46)	32 (35)
<b>Essigsäure-Derivate und verwandte Substanzen</b>	<b>56 (64)</b>	<b>54 (59)</b>
Ketorolac	17 (19)	28 (31)
<b>Elektrolytlösungen</b>	<b>44 (50)</b>	<b>45 (50)</b>
Natriumchlorid	43 (49)	45 (50)
<b>Opioid in Kombination mit nicht-opioiden Analgetika</b>	<b>31 (35)</b>	<b>32 (35)</b>
<b>Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren</b>	<b>27 (31)</b>	<b>28 (31)</b>
<b>Cephalosporine der 3. Generation</b>	<b>30 (34)</b>	<b>24 (26)</b>



<sup>1)</sup> Personen mit stabilen Dosen HU für  $\geq 90$  Tage vor Unterzeichnung des ICF, bei denen keine Dosismodifikation erwartet wurde, wurden in die Studie HOPE eingeschlossen und durften die HU-Therapie während der Studie fortsetzen. Die Einleitung einer HU-Therapie nach der Randomisierung war nicht zulässig (siehe Tabelle 2). In Tabelle 4 finden sich allerdings diskrepante Angaben zur Anzahl und zum Anteil der Personen mit HU-Therapie zu Baseline (58 [64 %] Voxelotor-Arm vs. 58 [63 %] Placebo-Arm). Aus den vom pU eingereichten Unterlagen geht lediglich hervor, dass bei 1 Person im Voxelotor-Arm zum Zeitpunkt der Erteilung der Einwilligung keine Gabe von HU in stabiler Dosierung erfolgte und bei 2 Personen im Placebo-Arm eine Kombinationstherapie mit HU nach der Randomisierung eingeleitet wurde.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem); HU: Hydroxyurea; ICF

In der Studie HOPE erhielten 58 (64 %) Personen im Voxelotor-Arm und 59 (64 %) im Placebo-Arm keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, gefolgt von 1 Transfusion bei 16 (18 %) Personen im Voxelotor-Arm und 16 (17 %) im Placebo-Arm (siehe Tabelle 13).

*Tabelle 13: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten in der Studie HOPE; ITT-Population*

Studie HOPE Erythrozytentransfusion	Voxelotor 1.500 mg N = 90	Placebo N = 92
Anzahl Transfusionen <sup>1)</sup> , n (%)		
0	58 (64)	59 (64)
1	16 (18)	16 (17)
2	6 (7)	8 (9)
3	4 (4)	2 (2)
4	2 (2)	3 (3)
5	1 (1)	3 (3)
6	1 (1)	0 (0)
$\geq 7$	2 (2)	1 (1)

<sup>1)</sup> Zeit von Randomisierung bis Studienende, Einleitung einer HU-Therapie (bei Personen ohne HU-Therapie zu Baseline) oder Rückzug der Einwilligungserklärung

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat

## 3.2 Mortalität

Für die Kategorie „Mortalität“ wurde in der Studie HOPE kein Endpunkt separat ausgewertet. Bis zur Follow-up-Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation traten sowohl im Voxelotor-Arm als auch im Placebo-Arm jeweils 2 (2%) Todesfälle auf (davon je 1 Todesfall wegen krisenhaftem Verlauf der Erkrankung).

## 3.3 Morbidität

### ATS oder Pneumonie

Die Ereignisrate von ATS oder Pneumonie pro Jahr betrug, unter Adjustierung nach den 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]), im Voxelotor-Arm 0,19, im Placebo-Arm 0,14. Es zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (Rate Ratio = 1,34 (95 %-KI: [0,64; 2,84];  $p = 0,441$ ) (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Jährliche Ereignisrate von ATS und Pneumonie in der Studie HOPE; ITT-Population

Studie HOPE Ereignisrate von ATS oder Pneumonie	Voxelotor 1.500 mg N = 90	Placebo N = 92
Anzahl der Ereignisse <sup>1)</sup>	24	19
Ereignisrate <sup>2)3)</sup>	0,19	0,14
Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	1,34 [0,64; 2,84]; 0,441	

<sup>1)</sup> Zeit von Randomisierung bis Studienende, Einleitung einer HU-Therapie (bei Personen ohne HU-Therapie zu Baseline) oder Rückzug der Einwilligungserklärung

<sup>2)</sup> Die Ereignisrate berechnet sich aus der Gesamtzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtzahl der Personenjahre. Die Personenjahre entsprechen der Summe der Zeit in der Studie aller in die Analyse eingegangener Patientinnen und Patienten.

<sup>3)</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])

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall

Im Voxelotor-Arm trat bei 15 (17 %) Patientinnen und Patienten mindestens ein ATS oder eine Pneumonie auf, im Placebo-Arm bei 14 (15 %) Personen. Personen ohne ein Ereignis wurden zu Studienende zensiert. Die mediane Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie konnte aufgrund einer geringen Ereigniszahl nicht geschätzt werden. Zwischen Voxelotor und Placebo zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR = 0,86 (95 %-KI: [0,62; 1,21]; p = 0,402) (siehe Tabelle 15; Abbildung 1).

Tabelle 15: Zeit bis zum 1. ATS oder bis zur 1. Pneumonie in der Studie HOPE; ITT-Population

Studie HOPE Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie <sup>1)</sup>	Voxelotor 1.500 mg N = 90	Placebo N = 92
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	15 (17)	14 (15)
Zensierungen Gründe	75 (83) k. A. (k. A.)	78 (85) k. A. (k. A.)
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95 %-KI]	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A. [k. A.; k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95 %-KI]	n. e. [n. b.; n. b.]	n. e. [n. b.; n. b.]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	1,13 [0,54; 2,33]; 0,750	

<sup>1)</sup> Die „Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie“ war definiert als (Datum des 1. ATS oder der 1. Pneumonie in der Studie – Datum der Randomisierung + 1)/7.

<sup>2)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob die Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

<sup>3)</sup> post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; HR: Hazard Ratio; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

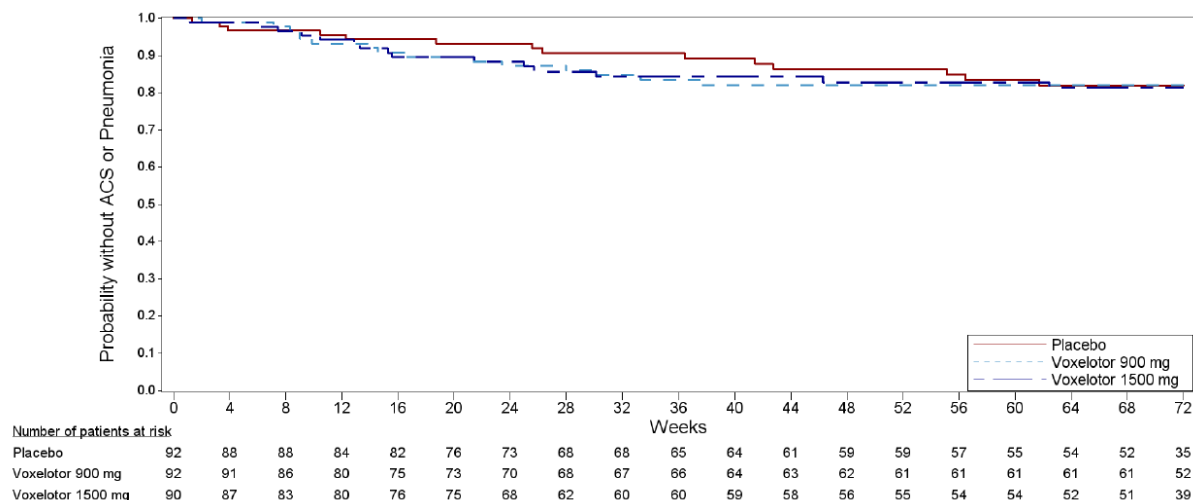


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zur „Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie“ in der Studie HOPE; ITT-Population

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; ITT: Intention to Treat

## VOC

Die Ereignisrate von VOC pro Jahr betrug, adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) 2,41 im Voxelotor-Arm und 2,80 im Placebo-Arm. Für die Ereignisrate von VOC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Rate Ratio = 0,86 (95 %-KI: [0,61; 1,22]; p = 0,404) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Jährliche Ereignisrate von VOC in der Studie HOPE; ITT-Population

Studie HOPE Ereignisrate von VOC	Voxelotor 1.500 mg N = 90	Placebo N = 92
Anzahl der Ereignisse <sup>1)</sup>	235	304
Ereignisrate <sup>2)3)</sup>	2,41	2,80
Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	0,86 [0,61; 1,22]; 0,404	

<sup>1)</sup> Zeit von Randomisierung bis Studienende, Einleitung einer HU-Therapie (bei Personen ohne HU-Therapie zu Baseline) oder Rückzug der Einwilligungserklärung

<sup>2)</sup> Die Ereignisrate berechnet sich aus der Gesamtzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtzahl der Personenjahre. Die Personenjahre entsprechen der Summe der Zeit in der Studie aller in die Analyse eingegangener Patientinnen und Patienten.

<sup>3)</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])

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; VOC: Vasookklusive Krise

Im Voxelotor-Arm trat bei 63 (70 %) Personen mindestens 1 VOC auf, im Placebo-Arm bei 71 (77 %). Patientinnen und Patienten ohne Ereignis wurden zu Studienende zensiert. Die Zeit bis zur 1. VOC betrug im Voxelotor-Arm im Median 12,4 Wochen, im Placebo-Arm 11,6 Wochen. Für die „Zeit bis zur 1. VOC“ zeigte sich zwischen Voxelotor und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied (HR = 0,86 (95 %-KI: [0,62; 1,21]; p = 0,402) (siehe Tabelle 17; Abbildung 2).

Tabelle 17: Zeit bis zur 1. VOC in der Studie HOPE; ITT-Population

Studie HOPE Zeit bis zur 1. VOC <sup>1)</sup>	Voxelotor 1.500 mg N = 90	Placebo N = 92
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	63 (70)	71 (77)
Zensurierungen, n (%) Gründe	27 (30) k. A. (k. A.)	21 (23) k. A. (k. A.)
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95 %-KI]	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A. [k. A.; k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95 %-KI]	12,4 [9,3; 20,1]	11,6 [8,0; 18,4]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	0,86 [0,62; 1,21]; 0,402	

<sup>1)</sup> Die „Zeit bis zur 1. VOC“ war definiert als (Datum der 1. VOC in der Studie – Datum der Randomisierung + 1)/7.

<sup>2)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob die Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

<sup>3)</sup> post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: Vasookklusive Krise

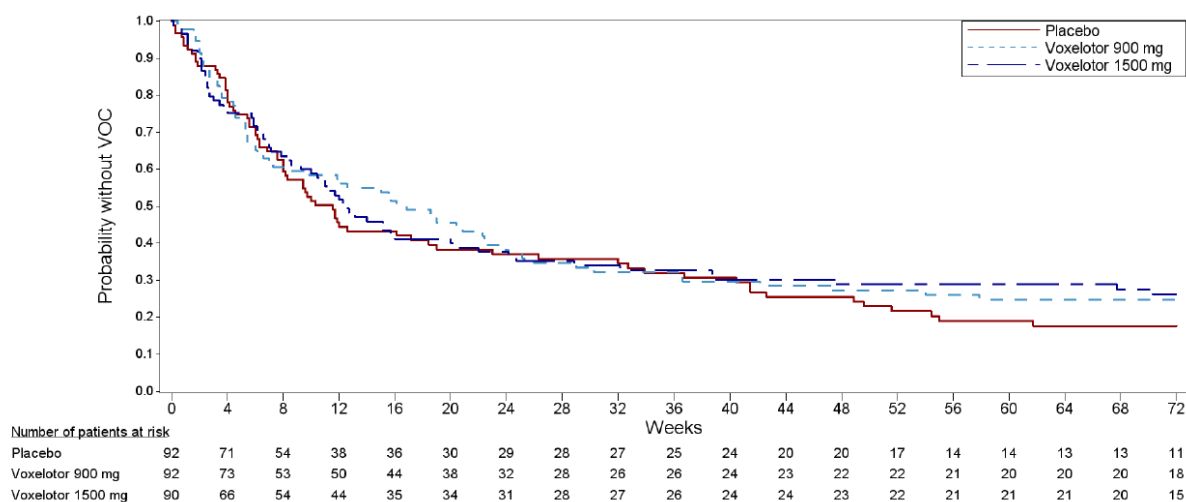


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur „Zeit bis zur 1. VOC“ in der Studie HOPE; ITT-Population

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; VOC: Vasookklusive Krise

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. Angaben zur Erfüllung der Proportional Hazards Annahme im Falle der Zeit bis zur 1. VOC wären hilfreich. Die Ursache für die Diskrepanz zwischen dem signifikanten Interaktionstest und den konsistenten Subgruppeneffekten wird vom pU nicht diskutiert.

Es zeigte sich für die Subgruppen „Nordamerika“, „Europa“ und „Andere“ jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 18).

**Tabelle 18: Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zur 1. VOC“ nach Region (Nordamerika, Europa, andere) in der Studie HOPE; ITT-Population**

<b>Studie HOPE Zeit bis zur 1. VOC<sup>1)</sup> Region</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 90</b>	<b>Placebo N = 92</b>
<b>Nordamerika</b>	<b>N = 34</b>	<b>N = 35</b>
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (77)	29 (83)
Zensierungen Gründe	8 (24) k. A. (k. A.)	6 (17) k. A. (k. A.)
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95 %-KI]	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A. [k. A.; k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95 %-KI]	10,0 [5,9; 15,7]	8,8 [4,0; 41,4]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	0,88 [0,52; 1,50]; 0,643	
<b>Europa</b>	<b>N = 19</b>	<b>N = 18</b>
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (58)	14 (78)
Zensierungen Gründe	8 (42) k. A. (k. A.)	4 (22) k. A. (k. A.)
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95 %-KI]	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A. [k. A.; k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95 %-KI]	22,0 [12,3; n. b.]	16,1 [8,0; 32,7]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	0,67 [0,30; 1,47]; 0,318	
<b>Andere</b>	<b>N = 37</b>	<b>N = 39</b>
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	26 (70)	28 (72)
Zensierungen Gründe	11 (30) k. A. (k. A.)	11 (28) k. A. (k. A.)
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95 %-KI]	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A. [k. A.; k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95 %-KI]	11,7 [6,6; 28,9]	10,3 [6,3; 19,0]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	0,96 [0,57; 1,65]; 0,895	

<sup>1)</sup> Die „Zeit bis zur 1. VOC“ war definiert als (Datum der 1. VOC in der Studie – Datum der Randomisierung + 1)/7.

<sup>2)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob die Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

<sup>3)</sup> post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: Vasookklusive Krise

Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit 1 Schmerzepisode durch vasookklusive Ereignisse und die Subgruppe der Personen mit mehr als 1 Schmerzepisode zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 19).

**Tabelle 19: Subgruppenanalyse für die „Zeit bis zur 1. VOC“ nach Vorgeschichte mit VOC I (1 Episode, >1 Episode) in der Studie HOPE; ITT-Population**

<b>Studie HOPE Zeit bis zur 1. VOC<sup>1)</sup> Vorgeschichte mit VOC I</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 90</b>	<b>Placebo N = 92</b>
<b>1 Episode</b>	<b>N = 35</b>	<b>N = 39</b>
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (71)	29 (74)
Zensierungen Gründe	10 (29) k. A. (k. A.)	10 (26) k. A. (k. A.)
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95 %-KI]	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A. [k. A.; k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95 %-KI]	11,7 [6,6; 38,7]	10,3 [7,6; 32,7]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	0,86 [0,50; 1,47]; 0,589	
<b>&gt;1 Episode</b>	<b>N = 55</b>	<b>N = 53</b>
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	38 (69)	42 (79)
Zensierungen Gründe	17 (31) k. A. (k. A.)	11 (21) k. A. (k. A.)
Beobachtungszeit (in Wochen), Median [95 %-KI]	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A. [k. A.; k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Wochen), Median [95 %-KI]	12,7 [7,1; 20,0]	11,6 [6,0; 26,3]
HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	0,84 [0,54; 1,31]; 0,451	

<sup>1)</sup> Die „Zeit bis zur 1. VOC“ war definiert als (Datum der 1. VOC in der Studie – Datum der Randomisierung + 1)/7.

<sup>2)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob die Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

<sup>3)</sup> post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VOC: Vasookklusive Krise

### Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Die Rücklaufquoten der EQ-5D-VAS betragen in der Studie HOPE, bezogen auf die ITT-Population, zu keinem Zeitpunkt sowohl im Voxelotor- als auch im Placebo-Arm  $\geq 70$  % (siehe hierzu Kapitel Einschätzung der statistischen Auswertungen). Aufgrund des geringen Rücklaufs der EQ-5D-VAS, der auf Basis der Angaben des pU in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen nicht vollständig nachvollziehbar ist, wird in der Nutzenbewertung auf eine Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

### 3.4 Sicherheit

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

Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten aus der Studie HOPE trat mindestens ein UE unabhängig vom Schweregrad auf (99 % je Behandlungsgruppe). Für schwere UE (UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie HOPE, mit Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation**

<b>Studie HOPE Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem...</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 88</b>	<b>Placebo N = 91</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)2)</sup></b>
UE	87 (99)	90 (99)	-
UE CTCAE-Grad $\geq 3$	61 (69)	58 (64)	1,09 [0,88; 1,34]; 0,429
SUE	51 (58)	53 (58)	1,00 [0,78; 1,28]; 0,969
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	11 (13)	7 (8)	1,63 [0,66; 4,00]; 0,291

<sup>1)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob die Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

<sup>2)</sup> post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet

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

Für „UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“, zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion ( $p = 0,026$ ) zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „HU-Therapie zu Baseline“. Allerdings unterscheiden sich die vom pU post hoc berechneten Effektschätzer in den jeweiligen Subgruppen wenig, insbesondere nur wenig in den Subgruppen „HU-Therapie zu Baseline“. Inwiefern die dargestellten Effekte in den Subgruppen reliabel sind, kann nicht eingeschätzt werden, denn es fehlen Angaben zu den verwendeten Modellen. Angaben zur Erfüllung der Proportional Hazards Annahme im Falle der Zeit bis zur 1. VOC wären hilfreich. Die Ursache für die Diskrepanz zwischen dem signifikanten Interaktionstest und den konsistenten Subgruppeneffekten wird vom pU nicht diskutiert.

Es zeigte sich weder für die Subgruppe mit HU-Therapie zu Baseline noch für die Subgruppe ohne HU-Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 22).

**Tabelle 21: Subgruppenanalyse für „UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten“ nach HU-Therapie zu Baseline (ja, nein) in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation**

<b>Studie HOPE UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte HU-Therapie zu Baseline</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 88</b>	<b>Placebo N = 91</b>
<b>ja</b>	<b>N = 57</b>	<b>N = 57</b>
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	8 (14)	5 (9)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	1,60 [0,56; 4,60]; 0,383	
<b>nein</b>	<b>N = 31</b>	<b>N = 34</b>
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	3 (10)	2 (6)
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)3)</sup>	1,65 [0,29; 9,20]; 0,571	

<sup>1)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob die Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.

<sup>2)</sup> post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die 4 Gesamtraten der UE zeigten sich, ohne die Ereignisse „Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)), „Priapismus“ (PT) und „Osteonekrose“ (PT), jeweils ähnlich hohe Anteile an Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis (siehe Tabelle 23).

*Tabelle 22: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie HOPE, ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation*

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

<sup>1)</sup> Der pU berichtet in Modul 4 des Nutzendossiers für die 4 Gesamtraten der UE jeweils kein RR [95 %-KI] mit zugehörigem p-Wert unter Herausrechnung der Ereignisse der Grunderkrankung („Sichelzellanämie mit Krise“ (PT), „Akutes Thoraxsyndrom“ (PT), „Pneumonie“ [einschließlich aller PT, die im Zusammenhang mit einer Pneumonie dokumentiert wurden], „Priapismus“ (PT) und „Osteonekrose“ (PT)).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis

### **Unerwünschte Ereignisse**

UE, die bei  $\geq 10$  % der Personen in mindestens einem der Studienarme aufgetreten sind, sind in Tabelle 24 dargestellt.

Häufige UE ( $\geq 50$  % in mindestens einem Studienarm) zeigten sich in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich auf PT-Ebene nur für den PT „Diarrhö“ zum Nachteil von Voxelotor im Vergleich mit Placebo (RR = 2,07 (95 %-KI: [1,03; 4,17]; p = 0,042).

*Tabelle 23: UE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei  $\geq 10$  % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation*

<b>Studie HOPE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 88</b>	<b>Placebo N = 91</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)2)3)</sup></b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>13 (15)</b>	<b>14 (15)</b>	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>55 (63)</b>	<b>50 (55)</b>	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Diarrhö	20 (23)	10 (11)	2,07 [1,03; 4,17]; 0,042
Übelkeit	17 (19)	9 (10)	1,95 [0,92; 4,15]; 0,081
Abdominalschmerz	13 (15)	10 (11)	1,34 [0,62; 2,91]; 0,452



<b>Studie HOPE UE unabhängig vom Schweregrad MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>	<b>Voxelotor 1.500 mg N = 88</b>	<b>Placebo N = 91</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert<sup>1)2)3)</sup></b>
Erbrechen	11 (13)	15 (17)	0,76 [0,37; 1,56]; 0,452
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>49 (56)</b>	<b>46 (51)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>
Schmerz	15 (17)	18 (20)	0,86 [0,46; 1,60]; 0,638
Fieber	13 (15)	7 (8)	1,92 [0,80; 4,59]; 0,142
Ermüdung	12 (14)	12 (13)	1,03 [0,49; 2,18]; 0,930
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (11)	10 (11)	1,03 [0,45; 2,36]; 0,937
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>11 (13)</b>	<b>10 (11)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>38 (43)</b>	<b>44 (48)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>
Infektion der oberen Atemwege	13 (15)	14 (15)	0,96 [0,48; 1,93]; 0,909
Harnwegsinfektion	9 (10)	13 (14)	0,72 [0,32; 1,59]; 0,412
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>11 (13)</b>	<b>20 (22)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>16 (18)</b>	<b>15 (17)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>46 (52)</b>	<b>47 (52)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>
Arthralgie	19 (22)	13 (14)	1,51 [0,80; 2,87]; 0,207
Rückenschmerzen	15 (17)	12 (13)	1,29 [0,64; 2,60]; 0,473
Extremitätenschmerzen	12 (14)	19 (21)	0,65 [0,34; 1,26]; 0,206
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>36 (41)</b>	<b>32 (35)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>
Kopfschmerzen	28 (32)	23 (25)	1,26 [0,79; 2,01]; 0,334
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>25 (28)</b>	<b>28 (31)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>
Husten	8 (9)	10 (11)	0,83 [0,34; 2,00]; 0,674
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>24 (27)</b>	<b>22 (24)</b>	<b>k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.</b>

- <sup>1)</sup> Da der pU für die Berechnung der RR auf SOC-Ebene nicht alle Ereignisse auf PT-Ebene berücksichtigt hat, die vom jeweiligen SOC umfasst und die, gemäß Studienbericht, aufgetreten sind, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Darstellung der RR [95 %-KI] mit zugehörigem p-Wert auf SOC-Ebene verzichtet.
- <sup>2)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob die Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung („HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) erfolgte.
- <sup>3)</sup> post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Ereignisse der Grunderkrankung

Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten traten Ereignisse im PT „Sichelzellanämie mit Krise“ auf (76% Voxelotor-Arm bzw. 79 % Placebo-Arm). Der PT „Akutes Thoraxsyndrom“ trat

bei 12 (14 %) Personen im Voxelotor-Arm und bei 6 (7 %) Personen im Placebo-Arm auf, gefolgt von „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie“ (PT) und „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)) bei 6 (7 %) Personen im Voxelotor-Arm und 9 (10 %) im Placebo-Arm.

Ereignisse im PT „Priapismus“ zeigten sich bei 4 (5 %) Patientinnen und Patienten im Voxelotor-Arm und 1 (1 %) Person im Placebo-Arm, im PT „Osteonekrose“ ausschließlich bei 1 (1 %) Person im Placebo-Arm.

### Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5$  % der Personen in mindestens einem der Studienarme aufgetreten sind, sind in Tabelle 25 dargestellt.

Diese zeigten sich in den SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Darunter war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis im SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und im SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Voxelotor-Arm um über 5 Prozentpunkte niedriger als im Placebo-Arm.

*Tabelle 24: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei  $\geq 5$  % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation*

Studie HOPE Schwere UE MedDRA-Systemorganklasse	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (6)	7 (8)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3)	5 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2)	11 (12)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (5)	11 (12)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.

<sup>1)</sup> Da der pU für die Berechnung der RR auf SOC-Ebene nicht alle Ereignisse auf PT-Ebene berücksichtigt hat, die vom jeweiligen SOC umfasst und die, gemäß Studienbericht, aufgetreten sind, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Darstellung der RR [95 %-KI] mit zugehörigem p-Wert auf SOC-Ebene verzichtet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis

### Ereignisse der Grunderkrankung

Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten traten schwere UE im PT „Sichelzellanämie mit Krise“ auf (jeweils 56%). Schwere UE traten im PT „Akutes Thoraxsyndrom“ bei 8 (9 %) Personen im Voxelotor-Arm und 6 (7 %) im Placebo-Arm auf, eine schwere „Pneumonie“ (einschließlich PT „Pneumonie“ und PT „Pneumonie durch Mykoplasmen“) bei 3 (3 %) Personen im Voxelotor-Arm und 6 (7 %) im Placebo-Arm.

Schwere UE im PT „Priapismus“ zeigten sich bei 2 (2 %) Personen im Voxelotor-Arm und 1 (1 %) Person im Placebo-Arm, im PT „Osteonekrose“ alleinig bei 1 (1 %) Person im Placebo-Arm.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die bei  $\geq 5$  % der Personen in mindestens einem der Studienarme aufgetreten sind, sind in Tabelle 26 dargestellt.

Diese traten in den 3 SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ auf. Darunter war der Anteil der Personen mit mindestens einem Ereignis im SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ im Voxelotor-Arm um ca. 5 Prozentpunkte höher als im Placebo-Arm.

*Tabelle 25: SUE ohne Ereignisse der Grunderkrankung, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie HOPE; Sicherheitspopulation*

Studie HOPE SUE MedDRA-Systemorganklasse	Voxelotor 1.500 mg N = 88	Placebo N = 91	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2)	5 (6)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (7)	8 (9)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (7)	2 (2)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.

<sup>1)</sup> Da der pU für die Berechnung der RR auf SOC-Ebene nicht alle Ereignisse auf PT-Ebene berücksichtigt hat, die vom jeweiligen SOC umfasst und die, gemäß Studienbericht, aufgetreten sind, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Darstellung der RR [95 %-KI] mit zugehörigem p-Wert auf SOC-Ebene verzichtet.

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### Ereignisse der Grunderkrankung

Bei der Mehrheit der Personen traten SUE im PT „Sichelzellanämie mit Krise“ auf (jeweils 51%). SUE im PT „Akutes Thoraxsyndrom“ traten bei 11 (13 %) Personen im Voxelotor-Arm und 6 (7 %) Personen im Placebo-Arm auf, eine schwerwiegende „Pneumonie“ (einschließlich „Pneumonie“ (PT) und „Pneumonie durch Mykoplasmen“ (PT)) bei 4 (5 %) im Voxelotor-Arm und 7 (8 %) im Placebo-Arm. SUE im PT „Priapismus“ zeigten sich weder unter Voxelotor noch unter Placebo, im PT „Osteonekrose“ ausschließlich bei 1 (1 %) Person im Placebo-Arm.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Voxelotor

Voxelotor wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit HU zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge einer SCD.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosis 1.500 mg Voxelotor (3 Filmtabletten zu je 500 mg) oral 1-mal täglich. Die empfohlene Dosis Voxelotor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren entspricht der für Erwachsene.

Die Nutzenbewertung von Voxelotor basiert auf der zulassungsbegründenden Studie HOPE, einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen und placebo-kontrollierten Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in die Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit SCD ab einem Alter von 12 Jahren und einem Ausgangs-Hb-Wert von  $\geq 5,5$  g/dl bis  $\leq 10,5$  g/dl eingeschlossen wurden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voxelotor sind bei Kindern unter 12 Jahren, laut Angaben der Fachinformation, noch nicht erwiesen, da keine Daten vorliegen [4].

In dieser 3-armigen Studie HOPE wurde eine Behandlung mit Voxelotor in zwei verschiedenen Dosierungen (900 mg/Tag und 1.500 mg/Tag) mit einer Behandlung mit Placebo verglichen. Die Nutzenbewertung basiert auf dem Vergleich des Voxelotor-Arms mit der zulassungskonformen Dosierung 1.500 mg/Tag und dem Placebo-Arm. Patientinnen und Patienten mit seit  $\geq 90$  Tagen stabilen Dosen HU durften die HU-Therapie während der Studie in beiden Gruppen fortsetzen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten erhielt eine Kombinationstherapie mit HU (64 %).

Voxelotor wurde nicht untersucht bei Personen mit mehr als 10 VOC innerhalb von 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie und bei Personen, die mit regelmäßigen Erythrozytentransfusionen (chronisch, prophylaktisch, präventiv) behandelt wurden. Von insgesamt 449 gescreenten Patientinnen und Patienten wurden 274 (61 %) eingeschlossen und nachfolgend zufällig den 3 Studienarmen zugeteilt. Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich neben den oben genannten ausgeschlossenen Personen keine grundsätzlichen Hinweise auf eine Einschränkung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Gesamtpopulation der Personen mit hämolytischer Anämie infolge einer SCD im vorliegenden AWG.

Die Mehrheit der klinischen Zentren der Studie HOPE befand sich in den USA (52%), gefolgt vom Vereinigten Königreich (10 %), von Ägypten (9%) und der Türkei (7%). Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext lässt sich demnach nicht abschließend beurteilen.

### 4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der durch den pU mit dem Nutzendossier eingereichten Zulassungsstudie HOPE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach „HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) und „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]), einer Behandlung mit Voxelotor 900 mg (N = 92), Voxelotor 1.500 mg/Tag (N = 90) oder Placebo (N = 92) zugeteilt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur der zulassungskonforme Arm mit der Voxelotor-Dosis von 1.500 mg/Tag und der Placebo-Arm relevant. Insgesamt wurden die Daten von 182 Personen für die Nutzenbewertung herangezogen (ITT-Population).

Die doppelblinde Behandlung erfolgte in jedem der Studienarme im Median über 71,9 Wochen. Ein Abbruch der Einnahme der Studienmedikation fand bei 27 (30 %) Patientinnen und Patienten im Voxelotor-Arm und 26 (28 %) im Placebo-Arm statt. Die 2 häufigsten Gründe für einen Abbruch waren UE und der Entzug der Einwilligung. Nach Beendigung der Studienmedikation sollten die Patientinnen und Patienten 4 Wochen nachbeobachtet werden. Die Gesamtbeobachtungsdauer betrug im Median in beiden Armen 72,1 Wochen.

Die Patientinnen und Patienten des Voxelotor- und des Placebo-Arms wiesen zu Studienbeginn ähnliche demographische Merkmale und Krankheitscharakteristika auf.

Im Voxelotor-Arm waren die Patientinnen und Patienten im Median 24 Jahre alt, im Placebo-Arm 28 Jahre. In beiden Studienarmen waren rund ein Drittel Kinder und Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren. Die Mehrheit war weiblich und schwarz/afroamerikanischer Abstammung. Der Anteil der Personen weißer Abstammung war im Voxelotor-Arm mehr als doppelt so groß wie im Placebo-Arm (13 % vs. 5 %).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit HbSS-Genotyp war in beiden Studienarmen am höchsten, gefolgt von HbS/β<sup>0</sup>-Thalassämie und HbS/β<sup>+</sup>-Thalassämie. Im Voxelotor-Arm betrug der mediane Ausgangs-Hb-Wert 8,7 g/dl, im Placebo-Arm 8,6 g/dl. In den letzten 12 Monaten vor dem Screening hatten 55 (61 %) Personen im Voxelotor-Arm und 53 (58 %) im Placebo-Arm  $\geq 2$  VOC. Der Anteil der Personen mit  $\geq 1$  ATS war im Voxelotor-Arm (11 %) jedoch höher als im Placebo-Arm (3%). Im EPAR wird ein potentieller Einfluss der unterschiedlichen Anteile an Personen mit Vorgeschichte mit ATS im Voxelotor- und Placebo-Arm auf die Ergebnisse des Endpunkts „ATS oder Pneumonie“ diskutiert [5]. Da geschlossen werden kann, dass es sich im vorliegenden Fall um eine zufallsbedingte Ungleichverteilung handelt, wird nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential ausgegangen. Eine HU-Therapie zu Baseline erhielten 58 (64 %) Patientinnen und Patienten im Voxelotor-Arm und 58 (63 %) im Placebo-Arm. In der Studie HOPE durften Personen mit Anwendung von stabilen Dosen HU für  $\geq 90$  Tage vor Unterzeichnung des ICF die HU-Therapie fortsetzen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten erhielt innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening keine Erythrozytentransfusion (62 % Voxelotor-Arm bzw. 69 % Placebo-Arm), gefolgt von einer Erythrozytentransfusion bei 23 (26 %) Patientinnen und Patienten im Voxelotor-Arm und 16 (17 %) im Placebo-Arm.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

### **4.3 Mortalität**

Für die Endpunktkategorie „Mortalität“ wurde kein Endpunkt separat ausgewertet. Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Bis zur Follow-up-Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation traten jeweils 2 (2 %) Todesfälle sowohl im Voxelotor- wie auch im Placebo-Arm auf.

### **4.4 Morbidität**

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ werden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der 2 Endpunkte „ATS oder Pneumonie“ und „VOC“ herangezogen.

Der primäre Endpunkt „Hb-Ansprechrage“ wird nur im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt (siehe Kapitel 1.3.2 und Hämoglobin-Ansprechrage).

### **ATS oder Pneumonie**

Für den Endpunkt „ATS oder Pneumonie“ zeigte sich hinsichtlich der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Personenjahre), adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, zwischen Voxelotor und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied.

Im Voxelotor-Arm trat bei 15 (17 %) Patientinnen und Patienten mindestens ein ATS oder eine Pneumonie auf, im Placebo-Arm bei 14 (15 %) Personen. Personen ohne ein Ereignis wurden zu Studienende zensiert. Die mediane Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie konnte aufgrund einer geringen Ereigniszahl nicht geschätzt werden. Es zeigte sich auf Basis der Responderanalyse für die „Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Voxelotor und Placebo.

Während das Verzerrungspotential für die Ereignisrate des Endpunkts „ATS oder Pneumonie“ als niedrig eingestuft wird, ergibt sich für die Responderanalyse für die „Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie“ aufgrund fehlender Angaben zur Beobachtungszeit, zu Zensierungsgründen und dazu, ob die post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers durchgeführte Berechnung adjustiert nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung erfolgte, ein unklares Verzerrungspotential.

### **VOC**

Für den Endpunkt „VOC“ zeigte sich in der Studie HOPE auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Personenjahre), adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung, zwischen Voxelotor und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied.

Im Voxelotor-Arm trat bei 63 (70 %) Personen mindestens 1 VOC auf, im Placebo-Arm bei 71 (77 %). Patientinnen und Patienten ohne Ereignis wurden zu Studienende zensiert. Die Zeit bis zur 1. VOC betrug im Voxelotor-Arm im Median 12,4 Wochen, im Placebo-Arm 11,6 Wochen. Für die „Zeit bis zur 1. VOC“ zeigte sich zwischen Voxelotor und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für die „Zeit bis zur 1. VOC“ zeigte sich zwischen der Behandlung und den Subgruppenmerkmalen „Region“ und „Vorgeschichte mit VOC I“ jeweils ein statistisch signifikanter Interaktionstest. Allerdings zeigte sich in den Subgruppenanalysen weder für die 3 Subgruppen „Nordamerika“, „Europa“ und „Andere“ (Subgruppenmerkmal „Region“) noch für die beiden Subgruppen „1 Episode“ und „>1 Episode“ (Subgruppenmerkmal „Vorgeschichte mit VOC I“) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Voxelotor und Placebo. Inwiefern die dargestellten Effektschätzer in den Subgruppen reliabel sind, kann nicht eingeschätzt werden. Zum einen fehlen Angaben zu den verwendeten Modellen, zudem wären Angaben zur Erfüllung der Proportional Hazards Annahme im Falle der Zeit bis zur 1. VOC hilfreich. Die Ursache für die Diskrepanz zwischen den signifikanten Interaktionstests und den ähnlichen und konsistenten Subgruppeneffekten wird vom pU nicht diskutiert.

Für weitere, in der Nutzenbewertung herangezogene, Endpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen für die 2 Subgruppenmerkmale.

Das Verzerrungspotential für die Ereignisrate des Endpunkts „VOC“ wird als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aus der Responderanalyse für die „Zeit bis zur 1. VOC“ ergibt sich, analog zum Endpunkt „ATS oder Pneumonie“, aufgrund fehlender Angaben in den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen ein unklares Verzerrungspotential.

### **Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)**

In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen waren keine verwertbaren Daten zum Endpunkt „Gesundheitszustand“, erhoben mittels EQ-5D-VAS, verfügbar (siehe Einschätzung der statistischen Auswertungen und Kapitel 2.3).

### **4.5 Lebensqualität**

In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen waren keine Daten zu Endpunkten der Kategorie „Lebensqualität“ verfügbar.

### **4.6 Sicherheit**

Es wurden für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ UE berücksichtigt, die ab der 1. Dosis der Studienmedikation bis zur Follow-up-Visite 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. In jedem der Behandlungsgruppen betrug die mediane Behandlungsdauer 71,9 Wochen. Da 2 Personen des Voxelotor-Arms und 1 Person des Placebo-Arms keine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, umfasst die Sicherheitspopulation 179, statt 182, Personen.

Als „SCD-bedingte UE“ wurden seitens des pU im SAP die Ereignisse „Sichelzellanämie mit Krise“, „Akutes Thoraxsyndrom“, „Pneumonie“ (einschließlich aller PT, die im Zusammenhang mit einer Pneumonie erfasst wurden), „Priapismus“ und „Osteonekrose“ aufgelistet. Anzumerken ist, dass neben den PT, die vom pU als mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehend definiert wurden, auch z.B. Milzsequestration, Lebersequestration sowie Retinopathien Komplikationen einer SCD darstellen und der Grunderkrankung zugeordnet werden können.

Für schwere UE (UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigten sich, sowohl mit als auch ohne Ereignisse der Grunderkrankung, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Voxelotor und Placebo.

Auf SOC-/PT-Ebene wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nur UE ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen, betrachtet.

Häufige UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei  $\geq 50\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigten sich in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“. Auf PT-Ebene zeigte sich nur für den PT „Diarrhö“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Voxelotor im Vergleich mit Placebo (RR=2,07 [95 %-KI: 1,03; 4,17], p=0,042).

Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem der Studienarme aufgetreten sind, zeigten sich in den 4 SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Darunter war der Anteil der Personen mit mindestens 1 Ereignis in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ im Voxelotor-Arm um über 5 Prozentpunkte niedriger als im Placebo-Arm.

SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigten sich in den 3 SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“. Darunter war der Anteil der Personen mit mindestens 1 Ereignis im SOC „Erkrankungen der

Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ im Voxelotor-Arm um ca. 5 Prozentpunkte höher als im Placebo-Arm.

Da der pU für die post hoc durchgeführte Berechnung der RR auf SOC-Ebene nicht alle Ereignisse auf PT-Ebene berücksichtigt hat, die vom jeweiligen SOC umfasst und die, gemäß Studienbericht, aufgetreten sind, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Darstellung der RR [95 %-KI] mit zugehörigem p-Wert auf SOC-Ebene verzichtet.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse der aufgeführten Endpunkte der Kategorie „Sicherheit“ wird als unklar eingestuft, da eine stratifizierte Randomisierung erfolgte, der pU in Modul 4 des Nutzendossiers allerdings nicht angibt, ob die post-hoc-Analysen unter Adjustierung nach den 3 Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung durchgeführt wurden.

Die EMA kommt insgesamt zu dem Schluss, dass die Mehrheit der UE, die nicht mit der SCD im Zusammenhang stehen, als reversibel und leicht- bis mittelgradig einzustufen ist. Gemäß dem vereinbarten Risikomanagementplan wird insbesondere die Überwachung des Auftretens von Erbrechen, Arthralgie, ATS und Priapismus, aber auch von VOC nach Abbruch der Einnahme der Studienmedikation gefordert [5].



## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Voxelotor sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Voxelotor wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren als Monotherapie oder in Kombination mit HU zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge einer SCD.

Die Nutzenbewertung von Voxelotor basiert auf der zulassungsbe gründenden Studie HOPE. Es handelt sich dabei um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit einer SCD und hämolytischer Anämie im Verhältnis 1:1:1 und stratifiziert nach den Faktoren „HU-Therapie zu Baseline“ (ja, nein), „Region“ (Nordamerika, Europa, andere) sowie „Alter“ (Jugendliche [12 bis <18 Jahre], Erwachsene [18 bis 65 Jahre]) einer Behandlung mit Voxelotor 900 mg/Tag (N = 92), Voxelotor 1.500 mg/Tag (N = 90) oder mit Placebo (N = 92) zugeteilt wurden.

Für die Nutzenbewertung wurde der Vergleich des Voxelotor-Arms mit der zulassungskonformen Dosierung von 1.500 mg/Tag (N = 90) mit dem Placebo-Arm (N = 92) herangezogen.

Die Ergebnisse der in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie HOPE werden in Tabelle 27 unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Voxelotor ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigerem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigerem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in Tabelle 27 hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HOPE

Studie HOPE Darstellung der Ergebnisse	Voxelotor 1.500 mg N = 90		Placebo N = 92		Voxelotor 1.500 mg vs. Placebo	Effekt
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)		
<b>Mortalität</b>						
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer	
Todesfälle <sup>1)</sup>	88	2 (2)	91	2 (2)	-	n. b.
<b>Morbidität</b>						
<b>ATS oder Pneumonie</b>						
	N	Ereignisrate <sup>3)</sup>	N	Ereignisrate <sup>3)</sup>	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	
Jährliche Ereignisrate <sup>2)</sup>	90	0,19	92	0,14	1,34 [0,64; 2,84]; 0,441	$\leftrightarrow$
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	
Zeit bis zum 1. ATS oder zur 1. Pneumonie	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	$\leftrightarrow$

Studie HOPE Darstellung der Ergebnisse	Voxelotor 1.500 mg N = 90		Placebo N = 92		Voxelotor 1.500 mg vs. Placebo	Effekt
<b>VOC</b>						
	N	Ereignisrate <sup>3)</sup>	N	Ereignisrate <sup>3)</sup>	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	
Jährliche Ereignisrate <sup>2)</sup>	90	2,41	92	2,80	0,86 [0,61; 1,22]; 0,404	↔
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]; Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	
Zeit bis zur 1. VOC	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	↔
<b>Sicherheit</b>						
	N	Personen mit Ereignis, n (%)	N	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	
Schwere UE <sup>5)</sup>	88	61 (69)	91	58 (64)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.	n. b.
SUE <sup>5)</sup>	88	25 (28)	91	23 (25)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.	n. b.
UE, das zum Abbruch der Studienmedi- kation führte <sup>5)</sup>	88	9 (10)	91	6 (7)	k. A. [k. A.; k. A.]; k. A.	n. b.

<sup>1)</sup> In der Kategorie „Mortalität“ wurde kein eigenständiger Endpunkt bewertet. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben.

<sup>2)</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>3)</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>4)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob die Post-hoc-Analyse 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]) erfolgte.

<sup>5)</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 aller PT, die im Zusammenhang mit einer Pneumonie dokumentiert wurden), „Priapismus“ (PT) sowie „Osteonekrose“ (PT)), dargestellt.

Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; HU: Hydroxyurea; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VOC: Vasookklusive Krise

## Referenzen

1. **Ameringer S, Elswick Jr. RK, Smith W.** Fatigue in adolescents and young adults with sickle cell disease: biological and behavioral correlates and health-related quality of life. *J Pediatr Oncol Nurs* 2014;31(1):6-17.
2. **Ballas SK, Loeff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al.** Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010;85(1):6-13.
3. **Bundesärztekammer (BÄK).** Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020 [online]. Berlin (GER): BÄK; 2020. [Zugriff: 29.06.2022]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
4. **European Medicines Agency (EMA).** Oxbryta 500 mg Filmtabletten: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Produktinformation) [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2022. [Zugriff: 29.06.2022]. URL: [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).
5. **European Medicines Agency (EMA).** Oxbryta (Voxelotor): European public assessment report EMEA/H/C/004869/0000 [online]. 16.12.2021. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 29.06.2022]. URL: [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).
6. **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).** Sichelzellkrankheit; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Register-Nr. 025/016. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 29.06.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-016l\\_S2k\\_Sichelzellkrankheit\\_2020-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2020-12.pdf).
7. **Global Blood Therapeutics.** A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study of voxelotor administered orally to patients with sickle cell disease (HOPE, GBT440-031): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
8. **Global Blood Therapeutics.** A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study of voxelotor administered orally to patients with sickle cell disease (HOPE, GBT440-031): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
9. **Global Blood Therapeutics.** A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study of voxelotor administered orally to patients with sickle cell disease (HOPE, GBT440-031): study protocol and protocol amendments [unveröffentlicht]. 2019.
10. **Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, 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* 2021;8(5):e323-e333.
11. **Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al.** A phase 3 randomized trial of voxelotor in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2019;381(6):509-519.

## Anhang

### Hämoglobin-Ansprechrates

Für den Endpunkt „Hb-Ansprechrates“ 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]);  $p < 0,001$ ).

Tabelle 27: Hb-Ansprechrates (in %) zu Woche 24 in der Studie HOPE; ITT-Population

Studie HOPE Hb-Ansprechrates	Voxelotor 1.500 mg N = 90	Placebo N = 92
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	46 (51)	6 (7)
RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>1)2)3)</sup>	7,69 [3,57; 16,67]; $p < 0,001$ <sup>4)</sup>	

<sup>1)</sup> Der pU macht in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu dem verwendeten statistischen Test und ob eine Berechnung 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]) erfolgte.

<sup>2)</sup> In der Nutzenbewertung wird der Kehrwert des vom pU in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Effektschätzers dargestellt (RR = 0,13 (95%-KI: [0,06; 0,28];  $p < 0,001$ ).

<sup>3)</sup> post hoc für Modul 4 des Nutzendossiers berechnet

<sup>4)</sup> Der p-Wert aus Modul 4 des Nutzendossiers entspricht dem p-Wert ( $p < 0,001$ ), der, gemäß Präspezifizierung, basierend auf der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode für die Differenz in den Ansprechrates, adjustiert nach den 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]), berechnet wurde.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko