

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Voxelotor (Oxbryta[®])

Global Blood Therapeutics Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor im Anwendungsgebiet	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Voxelotor (modifiziert nach Metcalf <i>et al.</i> 2017) und Einfluss auf die HbS-Polymerisation als Ausgangspunkt der Kaskade der Sichelzellularpathologie (angepasst nach Sauntharajah, 2019)	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGIC	Clinical Global Impression of Change
EG	Europäische Gemeinschaft
GBT	Global Blood Therapeutics
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HbS	Sichelzellhämoglobin
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	Least squares Mittelwertdifferenz
MWD	Mittelwertdifferenz
OLE	Offene Langzeit-Verlängerungsstudie (open label extension study)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
RWE	Real World Evidenz
SGB V	Sozialgesetzbuch V
VOC	Vasookklusive Schmerzkrise (vaso-occlusive crisis)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Global Blood Therapeutics Germany GmbH
Anschrift:	Potsdamer Platz 1 7. Stock 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Global Blood Therapeutics Netherlands B.V.
Anschrift:	Strawinskylaan 3051 1077ZX Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Voxelotor
Handelsname:	Oxbryta®
ATC-Code:	B06AX03
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	45092
Pharmazentralnummer (PZN)	17599432
ICD-10-GM-Code	D57.0, D57.1, D57.2
Alpha-ID	I1837, I85091, I1840, I22181, I22184, I1838, I72442, I27815

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Oxbryta [®] wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.	14.02.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

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

Das pathophysiologische Erstereignis, das ursächlich für alle Symptome der Sichelzellerkrankung verantwortlich ist, ist die Polymerisation krankhaft veränderter Hämoglobin S (HbS)-Moleküle. Die unter den Bedingungen des Versorgungsalltags am frühesten nachweisbaren pathologischen Veränderungen sind Hämolyse und Anämie, die auch das Ausmaß der HbS-Polymerisation widerspiegeln (Abbildung 1).

Voxelotor ist die erste und einzige Behandlung, die das pathophysiologische Erstereignis der Sichelzellerkrankung, die HbS-Polymerisation und damit kausal die Ausprägung der Krankheitssymptome verhindern hilft. Damit wird eine große Versorgungslücke für diese vulnerable Patientenpopulation geschlossen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Voxelotor im Anwendungsgebiet basiert auf einer wie geplant abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie (HOPE) mit Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren, einer Evidenz der zweithöchsten Evidenzstufe 1b und wird unterstützt von den Ergebnissen einer offenen Phase 2a Studie (Part B), einer Langzeitverlängerungsstudie GBT440-034 und Daten aus der Real World Evidenz (RWE).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

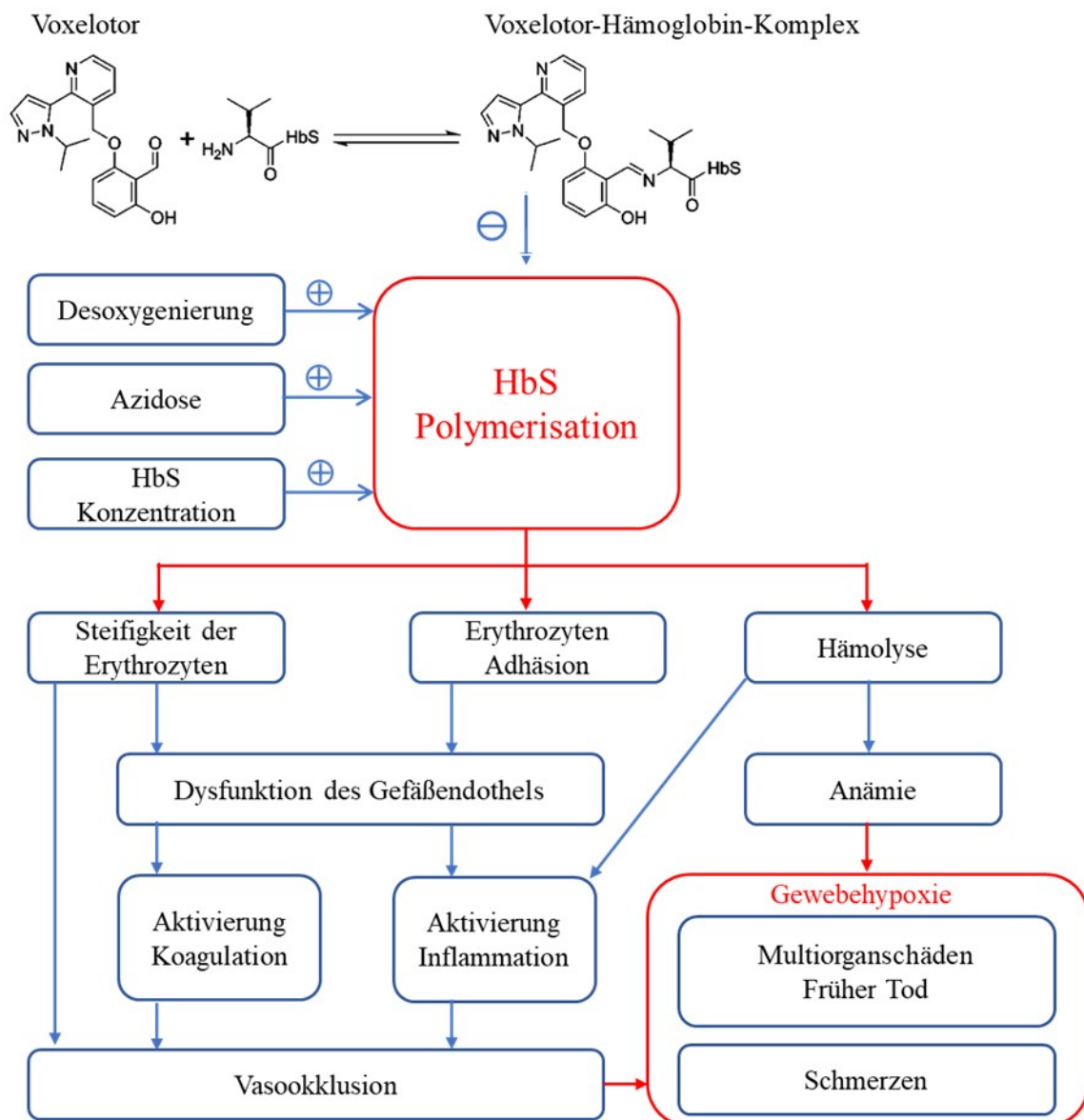


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Voxelotor (modifiziert nach Metcalf *et al.* 2017) und Einfluss auf die HbS-Polymerisation als Ausgangspunkt der Kaskade der Sichelzellularpathologie (angepasst nach Sauntharajah, 2019)

Die Studie HOPE zeigt konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Voxelotor im Vergleich zu Placebo in der Nutzenkategorie Morbidität. Diesen vorteilhaften Effekten für die Endpunkte Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL), Hb-Änderung nach 24 und 72 Wochen und prozentuale Änderung der Hämolyse (indirektes/unkonjugiertes Bilirubin und Retikulozyten jeweils nach 24 und 72 Wochen) standen keine relevanten nachteiligen Effekte in den Kategorien Mortalität oder Sicherheit entgegen (Tabelle 1-8).

Diese positiven Effekte spiegeln sich in einer statistisch signifikanten Verbesserung des Clinical Global Impression of Change (CGIC) bei den mit Voxelotor behandelten Patienten bis Woche 72 wider. Obwohl HOPE nicht darauf gewertet war, eine positive Wirkung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Voxelotor auf die Verringerung der vasoookklusiven Schmerzkrisen (VOC) nachzuweisen, zeigte sich ein numerischer, positiver Effekt von Voxelotor auf Endpunkte zu VOC. Dies lässt ebenfalls auf eine bessere Blutrheologie schließen und steht im Einklang mit der Reduktion der Hämolyse-Marker. Unter Voxelotor verbesserten sich zudem bei mehr Patienten zu Studienbeginn vorhandene, als patientenrelevant eingestufte Beinulzera oder es entwickelten sich bei weniger Patienten unter der Therapie neue Beinulzera als unter Placebo.

Supportiv werden Ergebnisse der Studie GBT440-007 (Part B) und der Studie GBT440-034 sowie Real World Evidenz (RWE) dargestellt. Die Studie GBT440-007 (Part B) ist eine wie geplant abgeschlossene, multizentrische, offene klinische Studie der Phase 2a mit Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellerkrankung im Alter von 12 bis 17 Jahren. Die Studie GBT440-034 ist eine noch laufende offene, globale, multizentrische Langzeit-Verlängerungsstudie (OLE) für Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Sichelzellerkrankung, die eine 72-wöchige Behandlung in HOPE abgeschlossen hatten. In der RWE-Datenbank „Symphony Health claims database“ finden sich 2.695 Patienten mit Sichelzellerkrankung ab 12 Jahren mit einer Voxelotor-Behandlung.

Die Ergebnisse der zwei supportiven Studien und RWE-Daten unterstützen die in der Studie HOPE gezeigte Wirksamkeit von Voxelotor. Bei der Langzeitanwendung wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale über eine Gesamtdauer von 144 Behandlungswochen und im Versorgungsalltag (RWE) festgestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das pathophysiologische Erstereignis, das ursächlich für alle schwerwiegenden Symptome der Sichelzellerkrankung verantwortlich ist, ist die Polymerisation krankhaft veränderter HbS-Moleküle. Voxelotor ist die erste und einzige Behandlung, die das pathophysiologische Erstereignis der Sichelzellerkrankung, die HbS-Polymerisation und damit kausal die Ausprägung der Krankheitssymptome verhindern hilft.

Die Herleitung zur Gesamtaussage des Zusatznutzens von Voxelotor für Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung findet sich in Tabelle 1-8.

Tabelle 1-8: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor im Anwendungsgebiet

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Mortalität			↔
Morbidität			↑↑
Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen			
Studie HOPE	RR: 0,13 [0,06; 0,28] p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Hb-Änderung nach 24 Wochen			
Studie HOPE	LS-MWD: 1,23 [0,86; 1,60] p < 0,001 Hedges' g: 1,03 [0,68; 1,38]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Hb-Änderung nach 72 Wochen			
Studie HOPE	LS-MWD: 0,99 [0,58; 1,41] p < 0,001 Hedges' g: 0,92 [0,53; 1,30]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Prozentuale Änderung der Hämolyse – unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, nach 24 Wochen			
Studie HOPE	LS-MWD: -26,4 [-36,1; -16,6] p < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Prozentuale Änderung der Hämolyse – unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, nach 72 Wochen			
Studie HOPE	LS-MWD: -26,6 [-40,2; -12,9] p < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Prozentuale Änderung der Hämolyse – Retikulozyten (%), nach 24 Wochen			
Studie HOPE	LS-MWD: -24,8 [-37,9; -11,6] p < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	↑↑
Prozentuale Änderung der Hämolyse – Retikulozyten (%), nach 72 Wochen			
Studie HOPE	LS-MWD: -18,6 [-33,9; -3,3] p = 0,0170	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	↑↑
Sicherheit			↔
Statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔)			
Abkürzungen: g/dL: Gramm pro Deziliter; Hb: Hämoglobin; LS-MWD: Least squares Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko			

Die Studie HOPE zeigt konsistent statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Voxelotor im Vergleich zu Placebo in der Nutzenkategorie Morbidität. Diesen vorteilhaften Effekten standen keine relevanten nachteiligen Effekte in den Kategorien Mortalität oder Sicherheit entgegen.

Voxelotor zeigt im Vergleich zu Placebo insbesondere

- eine deutliche, statistisch signifikante und klinisch relevante Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung des Hb-Wertes um > 1 g/dL nach 24 Wochen zu erreichen

Die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung des Hb-Wertes um > 1 g/dL zu erreichen, ist für Voxelotor-behandelte Patienten um 87 % höher als für Placebo-behandelte Patienten. Der Effekt ist nachhaltig, so auch in Woche 72 statistisch signifikant und klinisch relevant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- eine deutliche, nachhaltige, statistisch signifikante und klinisch relevante Hb-Änderung nach 24 und 72 Wochen

In der Studie HOPE zeigte sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Anstieg des Hb-Wertes nach 24 und 72 Wochen unter Voxelotor.

Hämoglobin ist ein objektives Maß für Anämie, das den Schweregrad und den klinischen Verlauf der Sichelzellkrankheit widerspiegelt. Ein Anstieg des Hb-Wertes um > 1 g/dL ist, basierend auf der folgend zusammengefassten Evidenz, nicht nur klinisch relevant, sondern auch patientenrelevant:

- Die Hb-Änderung um > 1 g/dL ist von ähnlicher Größenordnung wie der Effekt einer therapeutischen Einheit einer Bluttransfusion, die zur Behandlung einer symptomatischen Anämie indiziert ist.
 - Die prospektive Studie „Cooperative Study of Sickle Cell Disease“ (CSSCD) zeigte, dass die chronische Anämie der stärkste unabhängige Risikofaktor für Schlaganfall war.
 - Eine Längsschnittanalyse von 16.754 Patienten mit Sichelzellkrankheit zeigte einen Zusammenhang zwischen höheren Hb-Werten und einem geringeren Risiko für Endorganschäden und Schlaganfall.
 - Ein niedriger Hb-Wert bei Sichelzellkrankheit-Patienten ist mit einem höheren Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen, Albuminurie, erhöhten systolischen Druck und Mortalität verbunden.
 - Die Patientenrelevanz des Hb-Wertes in der vorliegenden Indikation wird durch die eindeutige Korrelation von durchschnittlichem Hb-Wert und der Inzidenz von VOC unterstrichen. Die Inzidenz von VOC war bei den Patienten in der Voxelotor-Gruppe mit den höchsten durchschnittlichen Hb-Konzentrationen (d. h. ≥ 12 g/dL) am geringsten.
- eine deutliche, nachhaltige, statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Hämolyse

In der Studie HOPE zeigte sich für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Hämolyse einschließlich unkonjugiertem/indirektem Bilirubin und Retikulozyten jeweils in Woche 24 und Woche 72.

Diese positiven Effekte spiegeln sich in einer statistisch signifikanten Verbesserung des Clinical Global Impression of Change (CGIC) bei den mit Voxelotor behandelten Patienten bis Woche 72 wider.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Obwohl HOPE nicht darauf gepowert war, eine positive Wirkung von Voxelotor auf die Verringerung der VOC nachzuweisen, zeigte sich ein numerischer, positiver Effekt von Voxelotor auf die Endpunkte zu VOC. Dies lässt ebenfalls auf eine bessere Blutrheologie schließen und steht im Einklang mit der Reduktion der Hämolyse-Marker.

Unter Voxelotor verbesserten sich zudem bei mehr Patienten zu Studienbeginn vorhandene, als patientenrelevant eingestufte Beinulzera oder es entwickelten sich bei weniger Patienten unter der Therapie neue Beinulzera als unter Placebo.

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte aus der Studie HOPE zeigte, dass die Anwendung von Voxelotor sicher und gut verträglich ist. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied bei schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen Voxelotor und Placebo.

Die Ergebnisse der zwei supportiven Studien und RWE unterstützen die in der Studie HOPE gezeigte Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Voxelotor. Bei der Langzeitanwendung wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale über eine Gesamtdauer von 144 Behandlungswochen und im Versorgungsalltag (RWE) erhalten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie HOPE auf Studienebene ist niedrig, da es sich um eine adäquat geplante, wie geplant durchgeführte und ausgewertete, randomisierte, kontrollierte, verblindete klinische Studie der Evidenzstufe 1b handelt. Damit erfüllt HOPE die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Aussagesicherheit. Darüber hinaus wurden in der Studie patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und Sicherheit (inkl. Mortalität) mit einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotential untersucht. Aus dem Fehlen von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungsaspekten resultiert eine hohe Ergebnissicherheit.

Für Voxelotor liegt für Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor, da Voxelotor in der pivotalen Studie HOPE statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte auf Endpunkte zur Verbesserung des Hb-Wertes und Reduktion der Hämolyse zeigte.

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Voxelotor zur Behandlung der hämolytischen Anämie infolge Sichelzellerkrankung umfasst Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren.

Die Sichelzellerkrankung ist eine progressive, komplexe, vererbte, lebensbedrohliche Systemerkrankung, die im Säuglingsalter beginnt. Die hämolytische Anämie gehört zu den Hauptmanifestationen der Sichelzellerkrankung und begleitet Patienten ihr ganzes Leben lang. Sie beeinflusst das Krankheitsgeschehen entscheidend. VOC treten in allen Altersgruppen häufig auf, während weitere Symptome für bestimmte Lebensphasen typisch sind. So ist der Verlauf bei Kindern durch akute Komplikationen, wie z.B. das Hand-Fuß-Syndrom, das akute Thorax-Syndrom (ATS), rezidivierende Schmerzkrisen, Zentralnervensystem-(ZNS)-Infarkte, Girdle-Syndrom, Milzsequestration oder Pneumokokken-Sepsis und -Meningitis geprägt. Bei Erwachsenen kommen neben den akuten Komplikationen chronische Organschäden wie z.B. chronische Glomerulonephritis/Sklerose und Nierenversagen, chronische pulmonale Insuffizienz mit pulmonaler Hypertonie, Osteopenie/Osteoporose, Unterschenkel-Ulzera, Thromboembolien oder stumme ZNS-Infarkte zum Tragen. Die Lebenserwartung ist selbst bei bester medizinischer Versorgung deutlich verringert.

Die progredienten, lebenslangen Komplikationen können Patienten und ihre Angehörigen dauerhaft vor Herausforderungen stellen und haben erhebliche Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Optionen zur medikamentösen Therapie der Sichelzellkrankheit sind begrenzt. Dazu zählt Hydroxycarbamid für Patienten ab zwei Jahren zur Prävention wiederkehrender VOC und des akuten Thorax-Syndroms. Crizanlizumab ist seit Dezember 2020 zur Prävention wiederkehrender VOC bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellkrankheit verfügbar. Die orale oder parenterale Gabe von Analgetika dient der rein symptomatischen Behandlung von Schmerzen bei Schmerzkrisen und bei verschiedenen Organkomplikationen. Transfusionen sollten nur bei bestimmten akuten, langfristigen und Notfall-Indikationen erfolgen. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ist der bisher einzige kurative Therapieansatz, der aber nur sehr selten durchgeführt wird.

Für die Behandlung der hämolytischen Anämie, einer Hauptmanifestation der Sichelzellkrankheit, war bisher keine spezifische Therapie zugelassen. Voxelotor ist die erste und einzige Behandlung, die das pathophysiologische Erstereignis der Sichelzellkrankheit, die HbS-Polymerisation und damit kausal die Ausprägung der Krankheitssymptome verhindern hilft.

So deckt Voxelotor den hohen therapeutischen Bedarf in einer vulnerablen Patientenpopulation nach einem spezifisch wirksamen und sicheren Medikament, das das Ausmaß der hämolytischen Anämie deutlich und nachhaltig verringert und so auch die Prognose und Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellkrankheit verbessert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.	1.576 bis 2.576

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellkrankheit	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.576 bis 2.576
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.	100.281,02
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Informationen stammen aus der Fachinformation zu Voxelotor.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis Oxbryta beträgt 1500 mg (drei Filmtabletten zu je 500 mg) oral einmal täglich. Die empfohlene Dosis Oxbryta bei Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist gleich wie die für Erwachsene.

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) beträgt die empfohlene Dosis 1000 mg oral einmal täglich.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei < 1 % der in klinischen Studien mit Voxelotor behandelten Patienten sind schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten.

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

Beeinflussung von Laboruntersuchungen

Die Anwendung von Voxelotor kann die Messung von Hämoglobin (Hb)-Subtypen (HbA, HbS und HbF) in der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatografie beeinträchtigen.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierGleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenEinfluss anderer Arzneimittel auf Voxelotor*Starke CYP3A4-Induktoren*

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

Andere untersuchte Wechselwirkungen

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

Einfluss von Voxelotor auf andere Arzneimittel*CYP3A4-Substrate*

Voxelotor erhöhte die systemische Exposition von Midazolam. Die gleichzeitige Anwendung von Voxelotor mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit einem geringen therapeutischen Index (z. B. Alfentanil, Sirolimus und Tacrolimus) sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, ist eine Reduktion der Dosis der/des sensitiven CYP3A4-Substrate(s) zu erwägen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Voxelotor bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Oxbryta während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Zur Wirkung von Voxelotor auf die Fertilität liegen keine Daten bei Menschen vor.

Laut Risiko-Managementplan gibt es keine wichtigen identifizierten Sicherheitsrisiken.