

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Voxelotor (Oxbryta<sup>®</sup>)*

Global Blood Therapeutics Germany GmbH

## **Modul 4 A**

*Hämolytische Anämie infolge Sichelzellerkrankheit*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	23
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	28
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	28
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	34
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	38
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	41
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	41
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	42
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	46

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	49
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	49
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	49
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	49
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	50
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	50
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	50
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	53
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	53
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	54
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	54
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	55
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	57
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	57
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	57
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	57
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	58
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	58
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	58
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	59
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	59
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	60
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	60
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	60
4.4.2.1	Hintergrund und Fragestellung .....	61
4.4.2.2	Methodik.....	65
4.4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	65
4.4.2.2.2	Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	67
4.4.2.2.3	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	68
4.4.2.2.4	Statistische Methoden .....	69
4.4.2.3	Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	77
4.4.2.3.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.4.2.3.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	79
4.4.2.3.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	80
4.4.2.3.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	81
4.4.2.3.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
4.4.2.4	Studienziele, Studiendesign und Studienpopulationen.....	82

4.4.2.5	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	100
4.4.2.6	Studienendpunkte.....	101
4.4.2.6.1	Studienendpunkt und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität .....	102
4.4.2.6.2	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität .....	102
4.4.2.6.2.1	Endpunkte zum Hämoglobin-Wert („Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ und „Hb-Änderung“).....	103
4.4.2.6.2.2	Endpunkt „Hämolyse“ .....	111
4.4.2.6.2.3	Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen („Zeit bis zur ersten VOC“ und „VOC-Inzidenzrate“) .....	115
4.4.2.6.2.4	Endpunkte zu ATS oder Pneumonie („Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ und „ATS oder Pneumonie Inzidenzrate“) .....	124
4.4.2.6.2.5	Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ .....	129
4.4.2.6.2.6	Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ .....	131
4.4.2.6.3	Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit .....	139
4.4.2.6.3.1	Mortalität .....	139
4.4.2.6.3.2	Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, Abbrüche wegen UE .....	141
4.4.2.6.4	Subgruppenanalysen - Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Heterogenitätstests.....	160
4.4.2.7	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	162
4.4.2.8	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	163
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	167
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	168
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	168
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	168
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	168
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	169
4.6	Referenzliste.....	170
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>176</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>179</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>183</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>184</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>189</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>228</b>
<b>Anhang 4-G : Weitere Analysen .....</b>		<b>247</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Voxelotor anhand des PICOS-Schemas.....	15
Tabelle 4-2: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor .....	18
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	36
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	45
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	48
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	48
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	50
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	51
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	51

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	52
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	52
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	55
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	55
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	56
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	58
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-29: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Voxelotor anhand des PICOS-Schemas.....	65
Tabelle 4-30: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Voxelotor.....	78
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Voxelotor.....	78
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken mit Voxelotor.....	80
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Voxelotor.....	81
Tabelle 4-34: Studienpool – Studien mit Voxelotor .....	81
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit Voxelotor.....	84
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit Voxelotor.....	87
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulation – Studie HOPE mit Voxelotor (ITT Population).....	89
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor .....	94
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT HOPE mit Voxelotor.....	100
Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor.....	101
Tabelle 4-41: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien HOPE und GBT440-007 (Part B).....	102
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkten zum Hämoglobin-Wert .....	103
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hb-Ansprechrte (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ mit Voxelotor.....	105
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „Hb-Ansprechrte (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ aus RCT mit Voxelotor .....	105

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ – ergänzende Analysen der Gruppen 1, 2a und 2b.....	107
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ aus RCT mit Voxelotor – Sensitivitätsanalysen .....	107
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Änderung“ bis Woche 72 .....	108
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des Hb-Wertes nach 24 Wochen aus Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor.....	109
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ aus Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor.....	110
Tabelle 4-50: Operationalisierung für den Endpunkt Hämolyse .....	111
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hämolyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämolyse“ – prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 72 .....	113
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämolyse“ aus Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor – prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert .....	114
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkten zu vasookklusiven Schmerzkrisen.....	115
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen in RCT mit Voxelotor.....	117
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „Zeit bis zur ersten VOC“.....	117
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „VOC-Inzidenzrate“	120
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkten zu ATS oder Pneumonie.....	124
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ in RCT mit Voxelotor.....	125
Tabelle 4-60: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ .....	125
Tabelle 4-61: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „ATS oder Pneumonie Inzidenzrate“ .....	127
Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ .....	129
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ in RCT mit Voxelotor .....	130
Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ bis Woche 72 .....	130
Tabelle 4-65: Operationalisierung von „EQ-5D-5L VAS“ .....	131
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit Voxelotor.....	132
Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ .....	132
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Gesamtpopulation für „EQ-5D-5L VAS“ in Woche 72 .....	133
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppen für „EQ-5D-5L VAS“ in Woche 72 .....	133

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „EQ-5D-5L VAS“ – Responder Analyse: Verbesserung von mindestens 15 Punkten auf der VAS bis Woche 72.....	136
Tabelle 4-71: Relevante Studienergebnisse in der Kategorie Morbidität für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor für die Behandlung von Patienten mit Sichelzellerkrankheit.....	137
Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität.....	140
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus Studie HOPE mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-75: Operationalisierung der Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und Abbrüche wegen UE.....	141
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „UE, SUE und Abbrüche wegen UE“ in RCT mit Voxelotor.....	144
Tabelle 4-77: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE und UE mit Todesfolge sowie UE nach Schweregrad“.....	144
Tabelle 4-78: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm.....	146
Tabelle 4-79: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten.....	148
Tabelle 4-80: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten.....	149
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen der Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund von UE“.....	149
Tabelle 4-82: Inzidenz und Schweregrad von Beinulzera.....	154
Tabelle 4-83: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE nach Schweregrad“ aus GBT440-007 (Part B).....	155
Tabelle 4-84: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in GBT440-007 (Part B).....	156
Tabelle 4-85: Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in GBT440-007 (Part B).....	157
Tabelle 4-86: Schwerwiegende UE (SUE) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in GBT440-007 (Part B).....	158

Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Heterogenitätstests .....	160
Tabelle 4-88: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor für die Behandlung von Patienten mit Sichelzellerkrankheit .....	164
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	168
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GBT440-031 (HOPE).....	190
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GBT440-007 (Part B) nach TREND .....	217
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GBT440-031 (HOPE) .....	229
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GBT440-007 (Part B).....	240

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Voxelotor (modifiziert nach Metcalf <i>et al.</i> , 2017 (14)) und HbS-Polymerisation als Ausgangspunkt der Kaskade der Sichelzellularpathologie (angepasst nach Sauntharajah, 2019 (13)).	16
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	46
Abbildung 4: Mean Cumulative Function von VOC nach durchschnittlichem Hb-Wert über eine Behandlungsdauer von 72 Wochen	63
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Voxelotor	79
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für „Zeit bis zur ersten VOC“ – ITT-Population	120
Abbildung 7: Mean Cumulative Function für „VOC-Inzidenzrate“ bis Woche 72 – ITT-Population	122
Abbildung 8: Mean Cumulative Function für „VOC-Inzidenzrate“ bis Woche 72, Subgruppenanalyse: VOC-Vorgeschichte II von $\geq 2$ Ereignisse – mITT-Population	123
Abbildung 9: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie HOPE (GBT440-031)	216
Abbildung 10: Flow-Chart gemäß TREND für Studie GBT440-007 Part B (GBT440-007)	227

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A	Ausschlusskriterium
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATS	Akutes Thoraxsyndrom (acute chest syndrome)
BMI	Body Mass Index
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Variationskoeffizient
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Einschlusskriterium
CRF	Fallberichtformular (case report form)
eCRF	Elektronisches Fallberichtformular (electronic case report form)
EE	Efficacy-Evaluable Population
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EOS	Studienende (end of study)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBT	Global Blood Therapeutics
g/dL	Gramm pro Deziliter
Hb	Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Sichelzellhämoglobin

HbSC	HbSC-Krankheit
HbSS	Homozygote Sichelzellkrankheit
HbS $\beta^0$	HbS $\beta^0$ -Thalassämie
HbS $\beta^+$	HbS $\beta^+$ -Thalassämie
HU	Hydroxyurea
I <sup>2</sup>	Interaktionsterm
ICF	Einverständniserklärung (informed consent form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQR	Inter-Quartil-Bereich
ITT	Intention to treat
IXRS	Interactive response system
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
MWD	Mittelwertdifferenz
LS-MWD	Least squares Mittelwertdifferenz
MAR	Missing at random
Max	Maximum
MCF	Mean Cumulative Function
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
mITT	Modified Intention-to-Treat Population
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (mixed effect model for repeated measures)
MTC	Mixed Treatment Comparison
OLE	Offene Langzeit-Verlängerungsstudie (open label extension study)
OR	Odds Ratio
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NOS	Nicht näher bezeichnet (not otherwise specified)
PD	Pharmakodynamik
PICOS	Population, Intervention, Control (Kontrolle), Outcome (Endpunkt), Study Design (Studientyp)

PIP	Pädiatrischer Studienplan (paediatric investigation plan)
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RR	Relatives Risiko
RWE	Real World Evidenz
SAP	Statistischer Analyseplan
SCDSM TSS	Gesamtsymptomwert des Schweregrads der Sichelzellerkrankung (sickle cell disease severity measure total symptom score)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSS	Gesamtsymptomwert (total symptom score)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VOC	Vasookklusive Schmerzkrise (vaso-occlusive crisis)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

Voxelotor ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1). Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch V (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (2).

Voxelotor (Oxbryta®) ist der erste und einzige zugelassene Inhibitor der Hämoglobin S (HbS)-Polymerisation und indiziert 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 (3).

#### **Fragestellung**

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Voxelotor 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 (3).

#### **Datenquellen**

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist der Nachweis ausschließlich über die die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (4). Als relevante Studien wurden der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier die Zulassungsstudie GBT440-031 (nachfolgend: HOPE) und supportiv die Studie GBT440-007, Part B sowie die Langzeit-Verlängerungsstudie GBT440-034 (Interimsbericht) der Studie HOPE eingereicht. Die Erstellung des vorliegenden Nutzendossiers erfolgte maßgeblich auf Grundlage der wie geplant abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Zulassungsstudie der Phase 3 (HOPE). Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudie wurden zusätzlich Anhang 4-E und Anhang 4-F ausgefüllt.

#### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien werden anhand des PICOS-Schemas (Population, Intervention, Control (Kontrolle), Outcome (Endpunkt), Study Design (Studientyp)) in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Voxelotor anhand des PICOS-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellkrankheit und hämolytischer Anämie	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Voxelotor: einmal täglich orale Einnahme von drei 500 mg Filmtabletten	E2	Abweichende Interventionen	A2
Kontrolle	Alle Kontrollen	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	E4	Andere Endpunkte	A4
Studientyp	RCT	E5	Abweichender Studientyp	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen	A6
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Bezüglich der Studiendauer und der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Vorgaben der VerfO (4) anhand der Studienprotokolle und Studienberichte vorgenommen (5–10).

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Sichelzellkrankheit ist eine progressive, komplexe, vererbte, lebensbedrohliche Systemerkrankung, die im Säuglingsalter beginnt. Als Folge von Hämolyse, Anämie und Gefäßverschlüssen (Vasookklusion) leiden die Patienten unter akuten Komplikationen, der Zunahme von chronischen Organschäden und haben ein hohes Mortalitätsrisiko.

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 (11–13) (Abbildung 1).

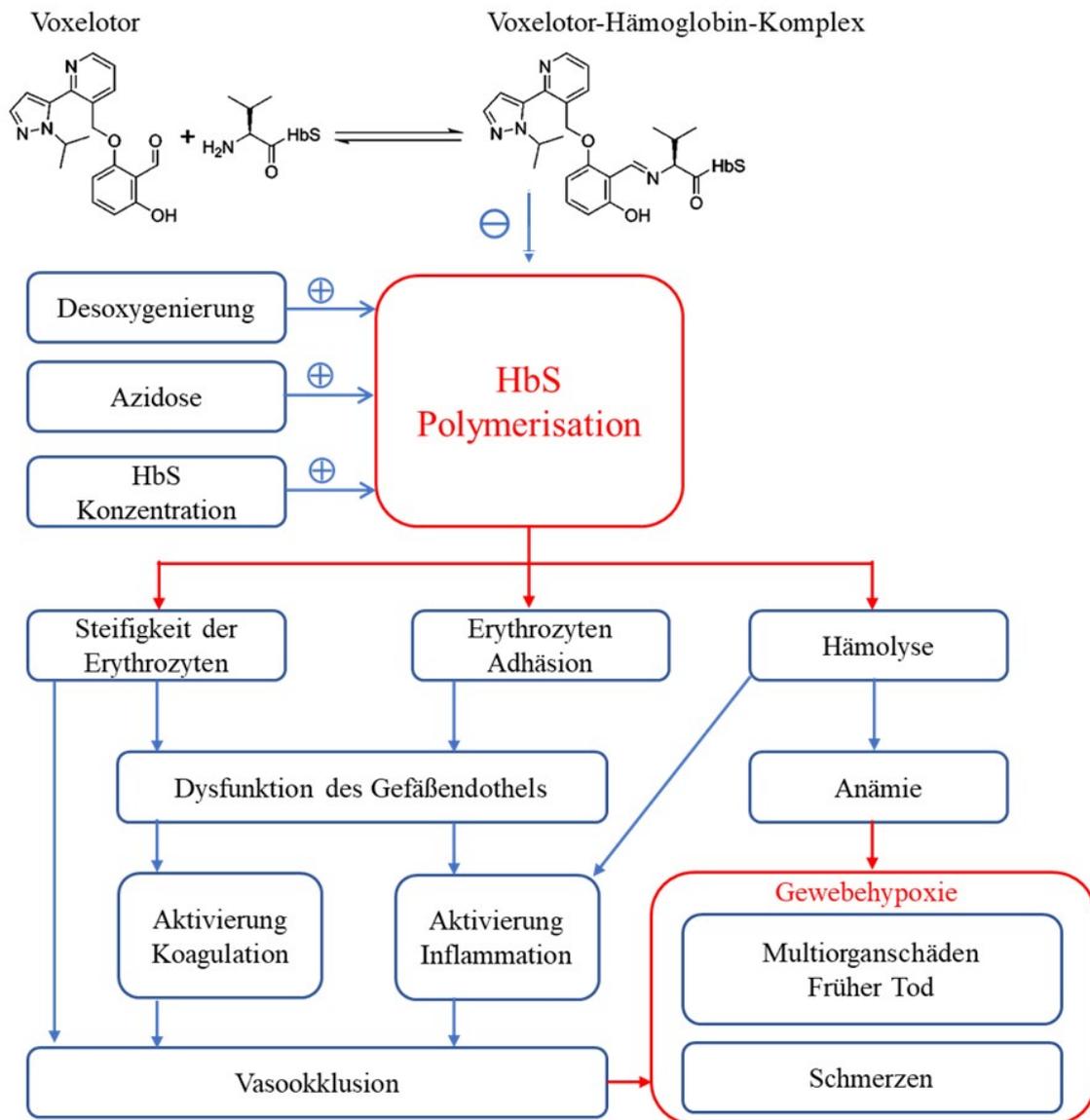


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Voxelotor (modifiziert nach Metcalf *et al.*, 2017 (14)) und HbS-Polymerisation als Ausgangspunkt der Kaskade der Sichelzellerkrankung (angepasst nach Sauntharajah, 2019 (13)).

Für die Behandlung der hämolytischen Anämie, einer Hauptmanifestation der Sichelzellerkrankung (11–13), war bisher keine spezifische Therapie zugelassen. 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 (15).

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 Sichelzellerkrankung verbessert. Folglich ist Voxelotor im Anwendungsgebiet das erste Arzneimittel mit einem Zusatznutzen.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens basiert auf einer wie geplant abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, multizentrischen Phase 3 Studie (HOPE) und wird unterstützt von den Ergebnissen einer offenen Phase 2a Studie (Part B).

Die Ergebnisse der pivotalen Studie HOPE zeigen statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse in der Verbesserung der hämolytischen Anämie gemessen anhand des Hb-Wertes und Marker der Hämolyse in der Kategorie Morbidität, denen keine relevanten Nachteile in den Kategorien Mortalität und Sicherheit gegenüberstehen. Auch in der supportiven Phase 2a Studie konnte eine Verbesserung des Hb-Wertes und eine Reduktion der Hämolyse-Marker über eine Dauer von 24 Wochen gezeigt werden. Dabei war Voxelotor in beiden Studien sicher und gut verträglich.

In einer Langzeit-Verlängerungsstudie (OLE) GBT440-034 konnte die langfristige Wirksamkeit von Voxelotor bestätigt werden. Die Behandlung mit Voxelotor führte bei Patienten, die in der Studie HOPE Placebo erhalten hatten, nach 48 Wochen zu einer Verbesserung des Hb-Wertes und der klinischen Messwerte der Hämolyse. Die Behandlung mit Voxelotor zeigte bei Patienten, die in der HOPE-Studie zuvor mit Voxelotor (900 mg oder 1.500 mg) behandelt worden waren, eine dauerhafte Wirkung. Das Sicherheitsprofil in der OLE-Studie stimmte mit den Ergebnissen der HOPE-Studie überein und es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale bei der Exposition über eine Gesamtdauer von 144 Behandlungswochen festgestellt. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse ist die Langzeitanwendung von Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellerkrankung nachhaltig sicher, gut verträglich und wirksam. Wie in Studie HOPE führte Voxelotor auch in der OLE-Studie zu einer Reduktion der Anämie und der Hämolyse und zu einer Verringerung der vaso-okklusiven Schmerzkrisen (VOC) (16).

Daten aus der Real World Evidenz (RWE) zeigten, dass eine Voxelotor-Behandlung auch im Versorgungsalltag statistisch signifikante positive Effekte in Bezug auf die Steigerung des Hb-Wertes um  $\geq 1$  g/dL, die Verringerung der VOC-Inzidenzrate, die Verringerung von Transfusionen und VOC-bedingten Hospitalisierungen erzielt und bestätigen damit die Ergebnisse der pivotalen Studie HOPE und der supportiven Studie. Zudem zeigten sich statistisch signifikante positive Effekte auf Hospitalisierungen insgesamt und die Länge der Hospitalisierungen aufgrund von VOC insgesamt (17). Eine grafische Darstellung der Ergebnisse findet sich in Anhang 4-G.

In Tabelle 4-2 findet sich eine Übersicht aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor relevanten Ergebnisse der Analyse der Studie HOPE. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (4.4.2.6.3.1), Morbidität (4.4.2.6.2) und Sicherheit (4.4.2.6.3).

Tabelle 4-2: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Mortalität</b>			↔
<b>Morbidität</b>			↑↑
<b>Hb-Ansprechrage (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	RR: 0,13 [0,06; 0,28] p < 0,0001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Hb-Änderung nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: 1,23 [0,86; 1,60] p < 0,001 Hedges' g: 1,03 [0,68; 1,38]	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Hb-Änderung nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: 0,99 [0,58; 1,41] p < 0,001 Hedges' g: 0,92 [0,53; 1,30]	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – indirektes Bilirubin, nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -26,4 [-36,1; -16,6] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – indirektes Bilirubin, nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -26,6 [-40,2; -12,9] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – Retikulozyten (%), nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -24,8 [-37,9; -11,6] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – Retikulozyten (%), nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -18,6 [-33,9; -3,3] p = 0,0170	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Sicherheit</b>			↔
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			

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Voxelotor liegt 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 ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Durch die pivotale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie HOPE wurden nachhaltige, statistisch signifikante und klinisch relevante, positive Effekte von Voxelotor auf die Veränderungen des Hb-Wertes und der Hämolyse nachgewiesen. Bedingt durch die Pathophysiologie der Sichelzellerkrankung und den Wirkmechanismus von Voxelotor wurden auch positive Effekte auf die Inzidenz der VOC und die Inzidenz und Schwere von Beinulzera gezeigt. Diesen vorteilhaften Effekten von Voxelotor standen keine nachteiligen Effekte auf andere relevanten Endpunkte entgegen. Die klinische Relevanz dieser Befunde wird durch umfangreiche Real World Daten unterstützt, die ebenso signifikante Effekte auf VOC und Krankenhauseinweisungen zeigten.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Voxelotor ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1). Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (2). Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA besagt, dass der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt (4). In Modul 4 sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossievorlage auszufüllen.

Demnach finden sich alle Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3. Für eine detaillierte Darstellung der Zulassungsstudien wurden zusätzlich Anhang 4-E und Anhang 4-F ausgefüllt.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Siehe Abschnitt 4.4.2.2.1.

#### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

##### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

##### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Siehe Abschnitt 4.4.2.2.1.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Siehe Abschnitt 4.4.2.2.1.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Siehe Abschnitt 4.4.2.2.1.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Siehe Abschnitt 4.4.2.2.1.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n)*

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

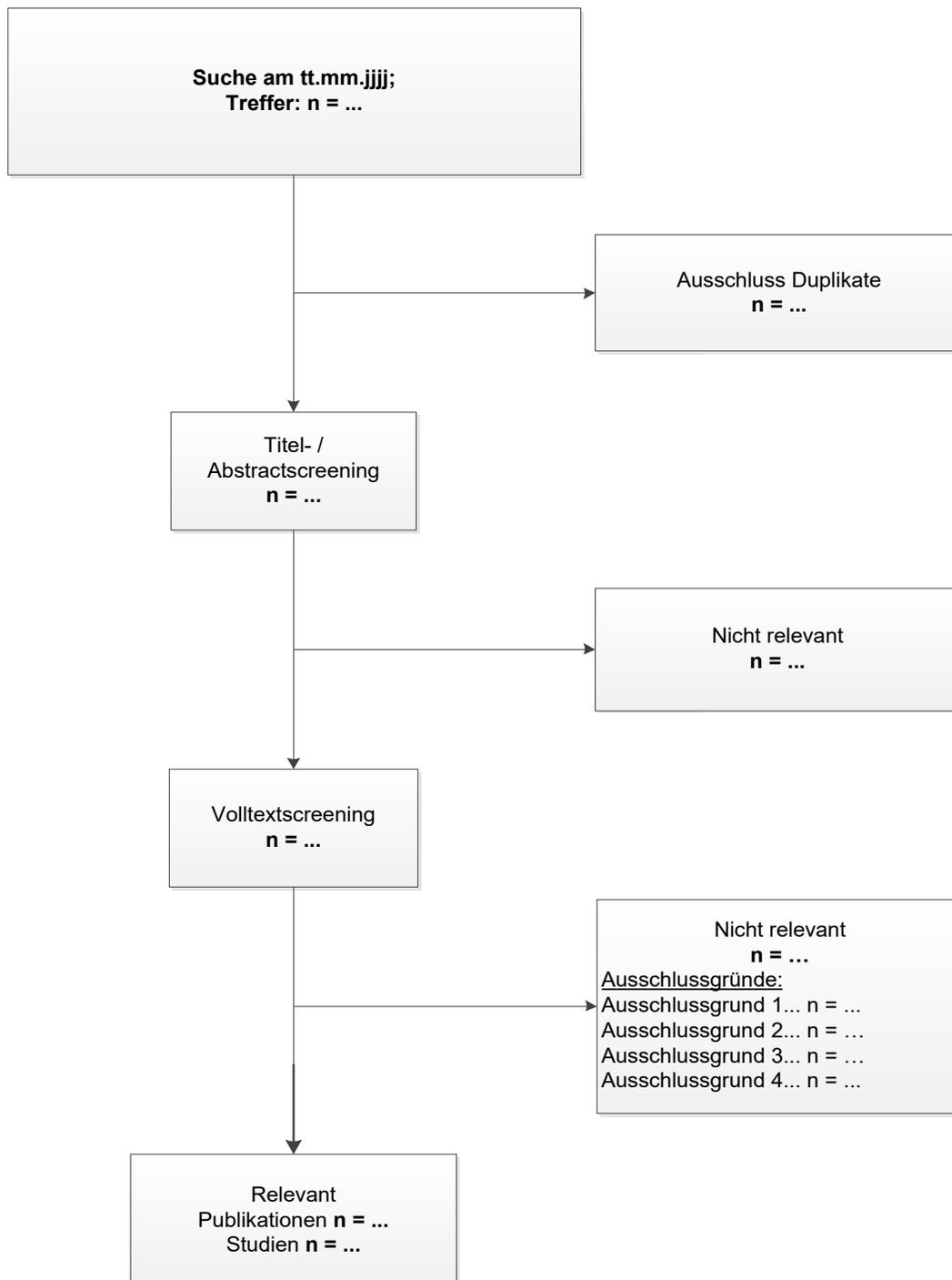


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. [Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.] Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z. B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z. B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  +  Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  +  Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z. B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. <sup>16</sup>

<sup>16</sup> unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 0 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

*dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-22: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

##### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### 4.4.2.1 Hintergrund und Fragestellung

Voxelotor (Oxbryta®) 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 (1) am 18.11.2016 den Status eines Orphan Drug erhalten (18). Dieser ist am 17.12.2021 durch die European Medicines Agency (EMA) erneuert worden (19, 20). Für Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (2). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist daher lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (4).

Die Zulassung für die Anwendung von Voxelotor wurde am 14.02.2022 erteilt (21). Damit ist im Sinne des § 35a Abs.1 SGB V i.V.m. 5. Kap. § 2 Absatz 1 Nummer 1 VerfO G-BA zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens ein Dossier einzureichen (4). In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in der folgenden Indikation eingeschlossen:

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 (3).

Die Sichelzellerkrankung ist eine progressive, komplexe, vererbte, lebensbedrohliche Systemerkrankung, die im Säuglingsalter beginnt. Als Folge von Hämolyse, Anämie und Gefäßverschlüssen (Vasookklusion) leiden die Patienten unter akuten Komplikationen, der Zunahme von chronischen Organschäden und haben ein hohes Mortalitätsrisiko (12).

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 (11–13).

Für die Behandlung der hämolytischen Anämie, einer Hauptmanifestation der Sichelzellerkrankung (11–13), war bisher keine spezifische Therapie zugelassen. 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 (15). Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) der EMA hat mit Verlängerung des Orphan Drug Status festgestellt, dass es keine zugelassene, geeignete Behandlungsoption gibt und mit Voxelotor ein erheblicher Nutzen („significant benefit“) verbunden sei (20).

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 Sichelzellerkrankung verbessert.

Das vorliegende Nutzendossier befasst sich vor dem Hintergrund, dass die Behandlung der hämolytischen Anämie gemessen anhand des Hb-Wertes bei von der Sichelzellerkrankung betroffenen Patienten ein wichtiges Therapieziel und von hoher klinischer Relevanz ist (11, 12), mit der Fragestellung, welchen Zusatznutzen Voxelotor gegenüber Placebo hat.

Zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit von Voxelotor im Vergleich zu Placebo wird mit der pivotalen Studie HOPE eine Studie der zweithöchsten Evidenzstufe 1b herangezogen. Supportiv wird die Phase 2a Studie GBT440-007 sowie eine OLE und Daten aus dem Versorgungsalltag dargestellt. Die Studie HOPE war eine wie geplant abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie und Studie GBT440-007 eine offene nicht-randomisierte Studie der Phase 2a. Von Studie GBT440-007 wird für diese Nutzenbewertung ausschließlich Part B herangezogen. Part A der Studie wird nicht einbezogen, da er eine nicht zulassungskonforme Dosierung von 600 mg Voxelotor täglich bei Patienten zwischen 6 und 17 Jahren untersuchte. Part C und Part D der Studie laufen aktuell noch. In beiden Studien wurden Patienten unter einem Therapieregime von 1.500 mg Voxelotor täglich sowie von 900 mg Voxelotor täglich untersucht. Für diese Nutzenbewertung wird nur die zulassungskonforme Dosierung von 1.500 mg Voxelotor täglich berücksichtigt. Die Nutzenbewertung wird auf Basis der nachfolgend aufgeführten patientenrelevanten bzw. klinisch relevanten Endpunkte durchgeführt:

- Mortalität (Sicherheitsendpunkt)

Bewertung: Todesfälle sind nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) patientenrelevant (22).

- Morbidität: Primärer Endpunkt Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) nach 24 Wochen

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

- Die Hb-Änderung um > 1 g/dL ist von ähnlicher Größenordnung wie der Effekt einer therapeutischen Einheit einer Bluttransfusion, die zur Behandlung einer symptomatischen Anämie indiziert ist (23, 24).
- Die prospektive Studie „Cooperative Study of Sickle Cell Disease“ (CSSCD) zeigte, dass die chronische Anämie der stärkste unabhängige Risikofaktor für Schlaganfall war. In einer multivariaten Analyse bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ohne Vorgeschichte eines Schlaganfalls/einer transitorischen ischämischen Attacke betrug das relative Risiko pro 1 g/dL Hb-Abnahme [RR] 1,85 [95 %-KI 1,32; 2,59] für ischämischen Schlaganfall [p < 0,001] und 1,61 [95 %-KI 1,11; 2,35] für hämorrhagischen Schlaganfall [p < 0,013]) (25).
- Eine Längsschnittanalyse von 16.754 Patienten mit Sichelzellerkrankung zeigte einen Zusammenhang zwischen höheren Hb-Werten und einem geringeren Risiko für Endorganschäden und Schlaganfall (26).

- Ein niedriger Hb-Wert bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ist mit einem höheren Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen, Albuminurie, erhöhten systolischen Druck und Mortalität verbunden. Eine Meta-Analyse mit insgesamt 41 Studien, im Zeitraum von 1998-2019 publiziert, zeigte, dass die Erhöhung des Hb-Wertes um mindestens 1 g/dL das Risiko eines Schlaganfalls um bis zu 41 %, einer Albuminurie um bis zu 53 %, eines erhöhten systolischen Drucks um bis 57 % und der Sterblichkeit um bis zu 63 % senkte (11).
- Die Patientenrelevanz des Hb-Wertes in der vorliegenden Indikation wird durch die eindeutige Korrelation von durchschnittlichem Hb-Wert und der Inzidenz von VOC unterstrichen. Abbildung 4 zeigt, dass ein höherer durchschnittlicher Hb-Wert mit einer geringeren Häufigkeit von VOC verbunden ist. Die Patienten aus der pivotalen Studie HOPE wurden nach der durchschnittlichen Hb-Konzentration stratifiziert, die während des gesamten Behandlungszeit-raums von 72 Wochen erreicht wurde. Die Inzidenz von VOC war bei den Patienten in der Voxelotor-Gruppe mit den höchsten durchschnittlichen Hb-Konzentrationen (d. h.  $\geq 12$  g/dL) am geringsten (27).

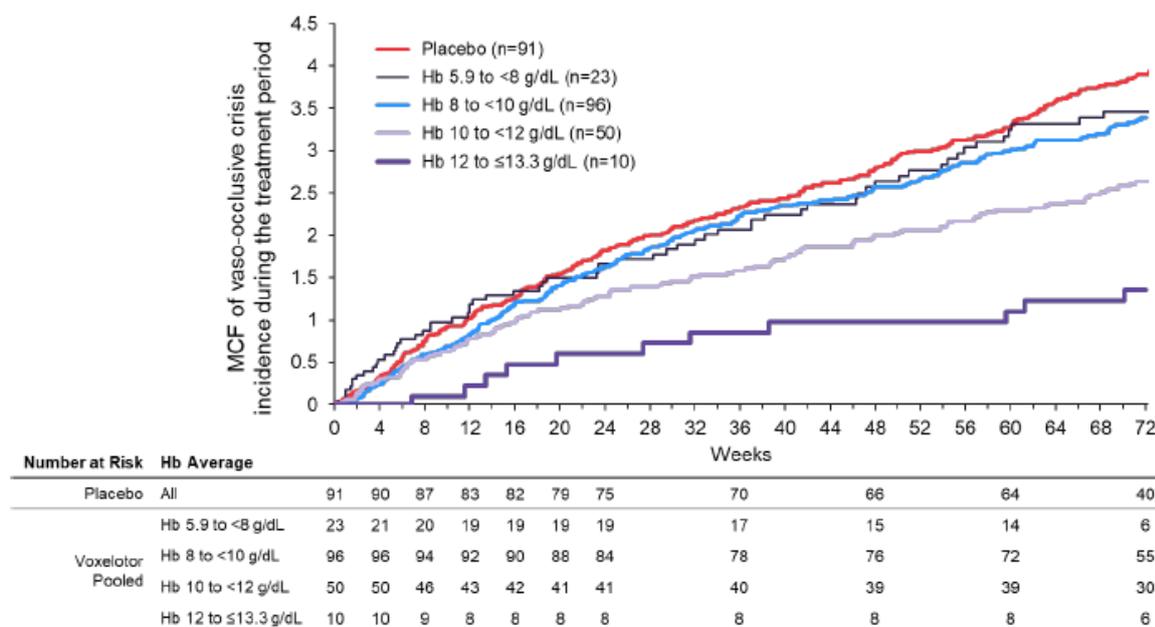


Abbildung 4: Mean Cumulative Function von VOC nach durchschnittlichem Hb-Wert über eine Behandlungsdauer von 72 Wochen

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; MCF: Mean Cumulative Function; Quelle: (27)

- Morbidität: Endpunkt Hämolyse

Bewertung: Die EMA stellte heraus, dass Voxelotor nach 72 Behandlungswochen einen Rückgang der unkonjugierten/indirekten Bilirubinwerte um mehr als 20 % und eine Verringerung der Retikulozyten um 7,6 % zeigte. Die EMA stufte die Reduktion der Hämolyse als einen wichtigen Vorteil der Voxelotor-Behandlung ein, da die Hämolyse ein wichtiges Maß für die Schwere der hämolytischen Anämie ist und entscheidend zur

Aktivierung von Adhäsionsmolekülen durch alle Blutzellen, zu einer gestörten Gefäßregulierung und Gerinnung beiträgt. Alle diese Faktoren führen zu Multiorganschäden (28).

- Morbidität: Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen (VOC)

Bewertung: Der G-BA hat VOC in der vorliegenden Indikation und Operationalisierung als patientenrelevant eingestuft (29).

- Morbidität: Endpunkte zu akutem Thoraxsyndrom (ATS) oder Pneumonie

Bewertung: Der G-BA hat das Auftreten eines ATS oder Pneumonie in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingestuft (29).

- Morbidität: Erythrozyten-Transfusionsfreiheit

Bewertung: Der G-BA hat eine Erythrozyten-Transfusionsfreiheit in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingestuft. Eine Transfusionsfreiheit von mindestens 24 Wochen kann in Anwendungsgebieten, in denen die Patientinnen und Patienten auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, als eine langfristige Vermeidung von Transfusionen angesehen werden und einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. (29).

- Morbidität: EQ-5D-5L VAS (Visuelle Analogskala)

Bewertung: Die Patientenrelevanz ergibt sich daraus, dass es sich um eine direkte Bewertung des eigenen Gesundheitszustandes durch den Patienten selbst handelt und ist ein akzeptierter patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt (30).

- Sicherheit:

- Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE)
- Art und Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Abbrüche wegen UE

Bewertung: Unerwünschte Ereignisse sind für den Betroffenen direkt erfahrbar und sind nach AM-NutzenV patientenrelevant (22).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Endpunkte der Studie HOPE nicht dargestellt, da diese als nicht patientenrelevant oder nicht hinreichend validiert betrachtet werden: Inzidenz schwerer anämischer Episoden ( $Hb < 5,5$  g/dL), Zeit bis zur ersten Erythrozyten-Transfusion, Rate des Opioidkonsums, Gesamtsymptomwert des Schweregrads der Sichelzellerkrankung (SCDSM TSS), EQ-5D-5L (exklusive VAS), Besuch der Schule und/oder Arbeit und Pharmakokinetik von Voxelotor. Die Ergebnisse dieser nicht im Dossier dargestellten Endpunkte sind im Studienbericht zu finden; sie zeigen einen Vorteil von

Voxelotor gegenüber Placebo. Relevante Nachteile von Voxelotor gegenüber Placebo ergaben sich nicht (10). Aus Studie GBT440-007 (Part B) werden folgende Endpunkte, deren Patientenrelevanz im Sinne der Anforderungen des G-BA nicht nachgewiesen ist, nicht dargestellt: Veränderung des zerebralen Blutflusses gemessen durch die TAMM-Transkranielle Dopplersonographie(TCD)-Geschwindigkeit, Anteil der Tage mit einer Exazerbation der Sichelzellkrankheit-Symptome, SCDSM TSS, Pharmakokinetik von Voxelotor, klinische Labortests, körperliche Untersuchungsergebnisse, Vitalparameter und Elektrokardiogramm (EKG).

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.4.2.6.

#### 4.4.2.2 Methodik

##### 4.4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Informationsbeschaffung zur Identifikation von Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Voxelotor, dargestellt.

Die Kriterien zum Einschluss von Studien, ergeben sich aus den Komponenten der Fragestellung entsprechend Abschnitt 4.4.2.1. Die Ein- und Ausschlusskriterien finden sich in Tabelle 4-29.

Tabelle 4-29: Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit Voxelotor anhand des PICOS-Schemas

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellkrankheit und hämolytischer Anämie	E1	Abweichende Populationen	A1
Intervention	Voxelotor: einmal täglich orale Einnahme von drei 500 mg Filmtabletten	E2	Abweichende Interventionen	A2
Kontrolle	Alle Kontrollen	E3	Nicht zutreffend	A3
Endpunkt	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	E4	Andere Endpunkte	A4

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studientyp	RCT	E5	Abweichender Studientyp	A5
Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister	E6	Andere Publikationstypen	A6
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Bezüglich der Studiendauer und der Publikationssprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die Suchstrategien wurden jeweils speziell im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken sowie die Suchoberfläche optimiert. Die Datenbank MEDLINE wurde über die PubMed-eigene Syntax abgefragt; die Recherche in den Cochrane-Datenbanken wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search) durchgeführt. Die Suchstrategie für die Suche nach RCT in MEDLINE besteht jeweils aus den drei Blöcken Intervention, Indikation und Studientyp. In den Cochrane-Datenbanken wurden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft, eine Einschränkung auf einen Studientyp wurde nicht vorgenommen. Für die Einschränkung auf den Studientyp RCT wurde ein validierter Filter („The Cochrane highly sensitive search strategies for identifying randomized trials in PubMed or EMBASE“) verwendet (31). Weitere Einschränkungen (z. B. Datum, Sprache) wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voxelotor sind im Abschnitt 4.4.2.3 dargestellt. Die Suche hat den Stand vom 27.04.2022.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voxelotor sind im Abschnitt 4.4.2.3 dargestellt.

### **Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Die Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Voxelotor hat den Stand vom 27.04.2022 und wurde den Vorgaben entsprechend in den Studienregistern clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund durchgeführt. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche, verwendet. Weitere Einschränkungen in den Datenbanken wurden nicht vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert, die Ergebnisse in Abschnitt 4.4.2.3 dargestellt.

### **Suche auf der Internetseite des G-BA**

Für die in Abschnitt 4.4.2.3 in Tabelle 4-30 angegebenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Stand vom 27.04.2022 wurde eine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt. Zudem wurde die in Anhang 4-B dokumentierte Suche durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.2.3 dargestellt.

### **Selektion relevanter Studien**

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Selektion relevanter Studien erfolgte anhand der in Abschnitt 4.4.2.2.1 vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem ersten Schritt wurde die Relevanzbeurteilung anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel/Abstract) bzw. der Studienregistereinträge durchgeführt. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen. Die verbleibenden Treffer wurden erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand der Titel/Abstracts nicht möglich war, wurden im Volltext begutachtet und die Ausschlussgründe entsprechend dokumentiert (Anhang 4-C). Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Endpunkte fand auf Volltextbasis statt. Der gesamte Auswahlprozess in allen Datenbanken wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

#### **4.4.2.2.2 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der VerfO G-BA (4). Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne und der Studienberichte, ergänzt um für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen. Dazu wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika extrahiert und darauf basierend die studienbezogenen und endpunktspezifischen Verzerrungspotenziale bewertet.

#### **I. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene (Studie HOPE)**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

#### **Ia. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene (Studie GBT440-007 (Part B))**

- Zeitliche Parallelität der Interventionsgruppen

- Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

## II. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung des Endpunkterhebers
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Vorgaben der VerFO G-BA vorgenommen (4). Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Studienprotokolle, der statistischen Analysepläne (SAP) und der Studienberichte, ergänzt durch für die Nutzenbewertung relevante Zusatzanalysen.

Das Verzerrungspotenzial wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, wenn sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials sind tabellarisch in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F dargestellt.

### 4.4.2.2.3 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen, pivotalen Studie und der supportiven Studie erfolgt anhand der Standards des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements und des Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND) Statements (32, 33). Die Angaben aus den Studienprotokollen, SAP und Studienberichten werden extrahiert und in den dafür vorgesehenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebenen Tabellen zu Design und Durchführung der Studie werden nach den Vorgaben von CONSORT und TREND ausgefüllt (Anhang 4-E).

#### 4.4.2.2.4 Statistische Methoden

Die *a priori* geplanten statistischen Analysen wurden, sofern nicht anders angegeben, wie in den SAP der Zulassungsstudien beschrieben, durchgeführt (5, 7).

Für alle deskriptiven statistischen Analysen wurde, wenn nicht anders angegeben, die Statistik-Software SAS Version 9.4 oder eine aktuellere Version eingesetzt. Weitere für die Darstellung des Zusatznutzens notwendige Analysen, insbesondere die Berechnungen der Effektmaße relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR), absolute Risikoreduktion (ARR), least squares Mittelwertdifferenz (LS-MWD) und standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' *g* erfolgten ebenfalls mit SAS Version 9.4 oder einer aktuelleren Version. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem RR, auf das sich folgerichtig die angegebenen p-Werte beziehen. Grundlage für die Interpretation kontinuierlicher Endpunkte ist die SMD.

Alle Analysen wurden formalen Überprüfungsverfahren unterzogen. Insbesondere wurden die Ergebnisse durch eine unabhängige Programmierung überprüft, bevor die Entwürfe der statistischen Analyseergebnisse herausgegeben wurden. Alle Dokumente wurden vom leitenden Statistiker überprüft, um die Genauigkeit und Konsistenz der Analysen sicherzustellen.

Alle statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau (Alpha) von 0,05 durchgeführt, sofern nicht anders angegeben.

#### Studie HOPE

Die Studiendaten wurden in Form von Tabellen, Abbildungen und Datenaufstellungen dargestellt. Zur Zusammenfassung der Daten aus dieser Studie wurden deskriptive und inferenzstatistische Methoden verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung von Anzahl der Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimum, Maximum und geometrischem Mittelwert (sofern zutreffend) zusammengefasst. Für binäre Variablen wurden neben deskriptiven Auswertungen die Effektmaße RR, OR und ARR angegeben. Kaplan-Meier-Kurven oder kumulative Inzidenzkurven wurden zur Darstellung der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses oder eines wiederkehrenden Ereignisses verwendet. Daten von Patienten, die Tagebuchdaten lieferten, aber die Behandlung abbrachen und weiterhin an der Studie teilnahmen, wurden in die Analyse einbezogen.

Sofern nicht anders angegeben, wurden die Daten nach Behandlungsgruppe und Teilnehmernummer sortiert und dann, sofern zutreffend, nach Visiten- oder Bewertungsdatum innerhalb jeder Teilnehmernummer.

#### Analyse von Wirksamkeitsendpunkten in Studie HOPE

##### *Primärer Endpunkt*

Für die primäre Analyse der Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) wurden die Daten bis Woche 24 einbezogen.

Die Hb-Ansprechrates wurde unter Verwendung des exakten allgemeinen Assoziationstest nach Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) unter Berücksichtigung nachfolgend aufgeführter Imputationsregeln analysiert. Jede Voxelotor-Dosisgruppe (900 mg und 1.500 mg) wurde mit Placebo verglichen, wobei für die Randomisierung nach Hydroxyurea(HU)-Behandlung [Anmerkung: Hydroxyurea oder Hydroxycarbamid] zum Studienbeginn, Altersgruppe und geografischer Region stratifiziert wurde.

### ***Zusätzliche Analysen für Hämoglobin***

Die Veränderung des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert über die Zeit bis zu Woche 24, 48 und 72 wurde mit einem Mixed-Effect Modell für wiederholte Messungen (MMRM) analysiert. Die Terme für den festen Effekt umfassten die Behandlung, Studienvisite, Interaktion zwischen Behandlung und Studienvisite, HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe und geografische Region. Der Hb-Wert zu Studienbeginn war eine Kovariate. Die Variabilität innerhalb der Patienten wurde mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Fehlende Daten aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs oder einer verpassten Visite wurden für diese Analyse nicht imputiert. Fehlende Daten aufgrund von VOC, VOC-Hospitalisierung oder Erythrozyten-Transfusion wurden imputiert.

Die Veränderung des Hämoglobins vom Ausgangswert bis Woche 48 und Woche 72 wurde auf gleiche Weise mit den verfügbaren Daten zum Zeitpunkt des klinischen Cut-Off-Datums der primären Analyse analysiert.

Der adjustierte Mittelwert der Hb-Änderung gegenüber dem Ausgangswert bei jeder Visite, geschätzt über das MMRM-Modell, mit dem geschätzten Standardfehler und 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurde in tabellarischer und grafischer Form dargestellt. Die Differenz der adjustierten Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 %-KI der Differenz wurden angegeben.

Die oben genannten Analysen basieren auf Daten mit Imputation für Erythrozyten-Transfusion, VOC und VOC-Hospitalisierung, sofern zutreffend. Die Analyse der Hb-Ansprechrates wurde außerdem mehrfach mit beobachteten Daten ohne Imputation wiederholt, um die Robustheit der Daten zu beurteilen.

### ***Sekundäre Endpunkte***

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Daten in Bezug auf Woche 24 analysiert. Datenzusammenfassungen nach Woche 24 wurden tabellarisch ausgewertet.

#### ***Endpunkt zur Änderung der Hämolyse***

Die prozentuale Veränderung des unkonjugierten/indirekten Bilirubins, der absoluten und prozentualen Retikulozyten und der Lactatdehydrogenase (LDH) von dem Ausgangswert zu Woche 24 wurden mit einem MMRM-Modell analysiert und in tabellarischer und grafischer Form analog der Veränderung des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24, 48 und 72 zusammengefasst.

Zusätzlich wurden die absoluten und prozentualen Veränderungen vom Ausgangswert bis Woche 24 des Endpunkts zur Änderung der Hämolyse über eine tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik nach Behandlungsgruppe aufgeführt.

Wenn einer der berichteten Labormesswerte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze oder oberhalb der oberen Bestimmungsgrenze lag, wurde der numerische Grenzwert in der MMRM-Modellierung und der Tabellierung der deskriptiven Statistik verwendet.

#### *Endpunkte zu VOC*

Die Anzahl der VOC-Ereignisse wurde mittels eines negativen Binomialmodells mit der unabhängigen Variablen der Behandlungsgruppe modelliert und um die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren adjustiert. Zusätzliche Risikofaktoren, einschließlich der Anzahl von VOC-Ereignissen in den 12 Monaten vor der Randomisierung, wurden ebenfalls untersucht.

Die Mean Cumulative Function der VOC-Ereignisse wurde mit Analysemethoden für wiederkehrende Ereignisse dargestellt.

Die VOC-Inzidenzrate wurde für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.

Kaplan-Meier-Methoden wurden verwendet, um die Zeit bis zur ersten VOC zusammenzufassen. Die Ereignisraten wurden zu bestimmten Zeitpunkten, z. B. Woche 12, Woche 24, Woche 48, berechnet.

Diese Analysen wurden in einer Follow-up-Analyse wiederholt, wenn die Patienten 72 Wochen der Studienteilnahme erreichten oder die Studie vorzeitig beendeten.

#### *EQ-5D-5L VAS*

Die Ergebnisse der EQ-5D-5L VAS wurden deskriptiv zusammengefasst.

#### **Analyse von Sicherheitsendpunkten in der Studie HOPE**

Die Analysen der binären Sicherheitsendpunkte wurden in den Sicherheitspopulationen durchgeführt. Diese bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten hatten. Alle Sicherheitsbeurteilungen wurden in einer deskriptiven Statistik zusammengefasst.

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 vom 05.11.2020) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (34). Die Berechnungen erfolgten mit der Software SAS oder R („meta“ package).

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

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 22.0, der System-Organ-Klasse (SOC) und Preferred Term (PT) zugeordnet (10).

Die Gesamtzahl und der Prozentsatz der Patienten mit UE wurden nach SOC und PT für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Die UE wurden nach Schweregrad dargestellt. Die UE wurden tabellarisch dargestellt, wobei die SOC alphabetisch geordnet wurden und innerhalb jedes Systems der PT in absteigender Häufigkeit mit Voxelotor behandelten Patienten, bei denen die UE auftraten.

Die Häufigkeit der Patienten, bei denen jedes UE auftrat, wurde wie folgt ermittelt: Ein Patient, bei dem dasselbe UE mehrfach auftrat, wurde nur einmal für den PT gezählt. Ebenso wurde ein Patient, bei dem innerhalb derselben SOC mehrere UE auftreten, nur einmal gezählt. Wurden Änderungen des Schweregrads eines UE im Elektronischen Fallberichtformular (eCRF) erfasst, wurde nur das schwerste Auftreten der UE gezählt.

Fehlende Daten für den Beginn eines UE werden wie im nachfolgenden Abschnitt (Imputation von unvollständigen Datumsangaben) beschrieben imputiert. Sollte bei einem Ereignis der Schweregrad fehlen, wurde der Schweregrad als fehlend für die tabellarische Zusammenfassung eingestuft.

Auflistungen von UE, die zum Abbruch der Studie führten, schwerwiegende UE und Todesfälle, falls vorhanden, wurden aufgelistet.

UE von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht erhoben.

## **Imputation und Umgang mit unvollständigen Daten in Studie HOPE**

### ***Imputation von fehlenden Daten in der Wirksamkeitsanalyse (Hb-Ansprechen)***

- Fehlen der Hb-Messung sowohl in Woche 20 als auch in Woche 24 aufgrund von Dropout, VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierung: Der Patient wurde als Non-Responder behandelt. Wenn der Hb-Wert zu einem der zwei Zeitpunkte nicht fehlte, basierte die Bewertung des Hb-Ansprechens auf dem nicht fehlenden Hb-Wert.
- Beginn der HU-Behandlung nach der Randomisierung und vor Woche 24: Der Patient wurde als Non-Responder behandelt.
- Erythrozyten-Transfusionen: Patienten, die innerhalb von 8 Wochen (12 Wochen für die Sensitivitätsanalyse) nach der Hb-Auswertung in Woche 24 eine Transfusion aufgrund einer Anämie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft. Bei Patienten, die aus anderen Gründen als Anämie innerhalb von 8 Wochen (12 Wochen für die Sensitivitätsanalyse) nach der Auswertung des Hb-Wertes in Woche 24 eine Transfusion erhielten, wurde der Hb-Wert in Woche 24 mit dem letzten Hb-Wert vor der Transfusion imputiert.

### ***Imputation von fehlenden Daten in der Wirksamkeitsanalyse (Hämolyse)***

- Fehlende Daten aufgrund des Ausscheidens von Patienten: Bei der primären Analyse für diesen Endpunkt (MMRM) wurde von fehlenden Daten nach dem Zufallsprinzip (Missing at random [MAR]) ausgegangen und es erfolgte keine Imputation.

- Patienten, die nach der Randomisierung eine HU-Behandlung anfangen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Daher wurden in dieser Analyse nur Auswertungen vor Beginn der HU-Behandlung verwendet.
- Fehlende Hämolyse-Daten in Woche 24 aufgrund von VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierung: Für die primäre Analysemethode des Endpunkts zur Änderung der Hämolyse (MMRM) wurde von fehlenden Daten nach MAR ausgegangen, und es erfolgte keine Imputation. Für die Sensitivitätsanalyse war die Imputationsregel, dass für fehlende Auswertungen aufgrund von VOC oder VOC-bedingten Hospitalisierungen die Hämolyse-Messung von der letzten Untersuchung zugewiesen wurde, die vor dem Beginn der VOC oder der VOC-bedingten Hospitalisierungen (einschließlich Screening und Tag 1) stattfand.
- Erythrozyten-Transfusionen: Unabhängig davon, ob Daten fehlten, wurden die Hämolyse-Laborergebnisse nach der Transfusion durch Zuweisung der Hämolyse-Messwerte der letzten Auswertung vor der Transfusion (einschließlich Screening und Tag 1) berechnet. Alle Hämolyse-Laborergebnisse, die am Transfusionsdatum begannen und acht Wochen danach endeten, wurden für die MMRM-Analyse des Endpunkts zur Änderung der Hämolyse und die Bewertung der Hämolyse-Reduktion in Woche 24 imputiert. Alle Hämolyse-Laborergebnisse, die am Transfusionsdatum begannen und 12 Wochen später endeten, wurden für die entsprechende Sensitivitätsanalyse imputiert. Die Imputation für den Hb-Wert wurde in gleicher Weise auf alle Hämolysemessungen für die Analysen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert angewandt.

### ***Imputation von unvollständigen Datumsangaben***

Ein unvollständiges Datum war jedes Datum, für das entweder der Tag, der Monat oder das Jahr unbekannt, aber nicht alle drei unbekannt waren. Ein unvollständiges Datum trat auf, wenn das genaue Datum, an dem ein Ereignis begann oder endete von einem Patienten nicht ermittelt werden konnte. Für viele der Analysen war ein vollständiges Datum notwendig, um zu bestimmen, ob das Ereignis in die Analyse aufgenommen werden sollte (d. h. ob das Ereignis behandlungsbedürftig war) oder um die Dauer eines Ereignisses zu bestimmen. In solchen Fällen wurden unvollständige Daten wie nachfolgend aufgeführt imputiert:

- Bei Begleitmedikation erlaubte das Fallberichtsformular, dass das Startdatum einen unbekanntem Tag und/oder Monat hatte.

### ***Startdatum für Begleitmedikation***

- Starttag fehlte: Tag wurde auf den ersten Tag des Monats (d. h. 1) gesetzt mit der folgenden Ausnahme: Wenn das unvollständige Datum in denselben Monat und dasselbe Jahr fiel wie der Beginn der Behandlung, wurde das Datum des Beginns der Begleitmedikation als das Startdatum der Behandlung genommen.
- Starttag und -monat fehlten: Tag und Monat wurden auf den ersten Tag des Jahres (d. h. 1. Januar) gesetzt mit der folgenden Ausnahme: Fiel das unvollständige Datum in dasselbe

Jahr wie das Startdatum der Behandlung, wurde das Datum des Beginns der Begleitmedikation als das Startdatum der Behandlung genommen.

#### *Enddatum für Begleitmedikation*

- Letzter Tag fehlte: Der Tag wurde auf den letzten Tag des Monats (d. h. 28., 29., 30. oder 31.) gesetzt.
- Letzter Tag und Monat fehlten: Tag und Monat wurden auf den letzten Tag des Jahres (d. h. 31. Dezember) gesetzt.

Bei UE erlaubte das Fallberichtsformular, dass das Datum einen unbekanntem Tag hatte. Wenn der Tag fehlte, wurde in einer Frage auf dem Fallberichtsformular gefragt, ob das Ereignis vor der ersten Dosis begann.

#### *Startdaten für UE, bei denen das Ereignis vor der ersten Dosis auftrat*

- Starttag fehlte: Tag wurde auf den ersten Tag des Monats (d. h. 1.) gesetzt mit der folgenden Ausnahme: Wenn das unvollständige Datum in denselben Monat und dasselbe Jahr fiel wie der Behandlungsbeginn, dann wurde für das Datum des Beginns des UE der Tag vor dem Datum des Behandlungsbeginns genommen.

#### *Startdaten für UE, bei denen das Ereignis nicht vor der ersten Dosis lag*

- Starttag fehlte: Wenn das unvollständige Datum in denselben Monat und dasselbe Jahr wie das Startdatum der Behandlung fiel, wurde das Startdatum des UE auf das Startdatum der Behandlung gesetzt. Andernfalls wurde der Tag auf den ersten Tag des Monats (d. h. 1.) gesetzt, solange das imputierte Datum nicht vor dem Beginn der Behandlung lag.

#### *Enddaten für UE*

- Letzter Tag fehlte: Der Tag wurde auf den letzten Tag des Monats (d. h. 28., 29., 30. oder 31.) gesetzt.

Für die Exposition mit dem Studienmedikament erlaubte das Fallberichtsformular, dass das Datum einen unbekanntem Tag hatte. Aufgrund der täglichen Dosierung wurden unvollständige Datumsangaben jedoch nicht imputiert.

Alle unvollständigen Datumsangaben wurden in den Datenaufstellungen ohne Imputation der fehlenden Tage und/oder Monate angezeigt (z. B. JAN2017, 2015).

## **Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen in der Studie HOPE**

### ***Subgruppenanalysen***

In der Studie HOPE wurden die nachfolgenden Subgruppen untersucht, um die interne Konsistenz der Studienergebnisse zu bewerten (10):

- Altersgruppe (Jugendliche, 12 bis < 18 Jahre, Erwachsene 18 bis 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)

- Abstammung (Arabisch/Mittlerer Osten, schwarz oder afroamerikanisch)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa, andere)
- HU-Behandlung zum Studienbeginn (ja, nein)
- VOC-Vorgeschichte I (1 Episode, > 1 Episode)
- Hb-Ausgangswert (nur Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen).

Auf Grundlage des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (29) werden die nachfolgenden Subgruppen zusätzlich dargestellt:

- VOC-Vorgeschichte II (1-2 Episoden,  $\geq 3$  Episoden)
- Sichelzellerkrankheit Genotyp (HbSS-, HbS $\beta^0$ -Thalassämie)
- Opioid-Behandlung zum Studienbeginn (ja, nein).

Zur Bewertung der Heterogenität der Subgruppen wurden Interaktionsterme ( $I^2$ ) berechnet und die entsprechende statistische Signifikanz mittels p-Werten angegeben. Eine statistisch signifikante Heterogenität liegt bei einem p-Wert < 0,05 vor.

### ***Sensitivitätsanalysen***

Analysen zur Sensitivität wurden in Studie HOPE im Rahmen der Imputation von fehlenden Werten für die Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen und den Endpunkt zur Änderung der Hämolyse wie folgt durchgeführt:

#### *Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen*

- Erythrozyten-Transfusionen: Patienten, die innerhalb von 12 Wochen nach der Hb-Auswertung in Woche 24 eine Transfusion aufgrund einer Anämie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft. Bei Patienten, die aus anderen Gründen als Anämie innerhalb von 12 Wochen nach der Auswertung des Hb-Wertes in Woche 24 eine Transfusion erhielten, wurde der Hb-Wert in Woche 24 mit dem letzten Hb-Wert vor der Transfusion imputiert.

#### *Endpunkt zur Änderung der Hämolyse*

- Fehlende Hämolyse-Daten in Woche 24 aufgrund von VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierung: Fehlenden Auswertungen aufgrund von VOC oder VOC-bedingten Hospitalisierungen wurde die Hämolyse-Messung von der letzten Untersuchung zugewiesen, die vor dem Beginn der VOC oder der VOC-bedingten Hospitalisierungen (einschließlich Screening und Tag 1) stattfand.
- Erythrozyten-Transfusionen: Unabhängig davon, ob Daten fehlten, wurden die Hämolyse-Laborergebnisse nach der Transfusion durch Zuweisung der Hämolyse-Messwerte der letzten Auswertung vor der Transfusion (einschließlich Screening und Tag 1) berechnet. Alle Hämolyse-Laborergebnisse, die am Transfusionsdatum begannen und acht Wochen danach endeten, wurden für die MMRM-Analyse des Endpunkts zur Änderung der Hämolyse und die Bewertung der Hämolyse-Reduktion in Woche 24 imputiert. Alle

Hämolyse-Laborergebnisse, die am Transfusionsdatum begannen und 12 Wochen später endeten, wurden für die entsprechende Sensitivitätsanalyse imputiert. Die Imputation für den Hb-Wert wurde in gleicher Weise auf alle Hämolysemessungen für die Analysen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert angewandt.

#### *Modified Intention-to-treat (mITT) Population*

Ausgewählte Endpunkte wurden zusätzlich auf Basis der mITT Analysepopulation ausgewertet. Dazu zählen unter anderem die Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) nach 24 Wochen, VOC-Inzidenzrate und ATS oder Pneumonie Inzidenzrate. Die Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt. Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten hatten.

#### **Studie GBT440-007 (Part B)**

Die Analyse der Daten wurde zum Zeitpunkt des Datenbank-Snapshots durchgeführt. Die statistische Programmierung und die Analysen wurden mit SAS<sup>®</sup> Version 9.4 oder einer aktuelleren Version durchgeführt.

Die Zusammenfassungen von Part B wurden nach Dosierung (900 mg und 1.500 mg (nur diese zulassungskonforme Dosierung wird im Dossier dargestellt)) dargestellt.

Kontinuierliche Variablen wurden deskriptiv zusammengefasst, indem die Anzahl der Patienten (n), der Mittelwert, die Standardabweichung (SD), der Median, das Minimum, das Maximum und gegebenenfalls das geometrische Mittel angegeben wurden.

Kategoriale Variablen wurden deskriptiv zusammengefasst, indem die Anzahl (Häufigkeit) und der Prozentsatz in jeder Kategorie angegeben wurden.

#### **Analyse von Wirksamkeitsendpunkten in Studie GBT440-007 (Part B)**

Alle Wirksamkeitsdaten in Teil B wurden unter Verwendung der Efficacy-Evaluable (EE-) Population zusammengefasst. Diese bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten hatten.

#### ***Primärer Endpunkt***

Die Veränderung des Hb-Werts vom Ausgangswert bis zur Woche 24 wurde deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderungen vom Ausgangswert wurden einschließlich der (absoluten) Werte bei jedem Besuch dargestellt. Zusätzlich wurde ein Responder-Endpunkt, definiert als Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 1 g/dL im Vergleich zum Ausgangswert, in Woche 12 bis Woche 24 deskriptiv zusammengefasst. Für den Endpunkt Hämoglobin wurde keine Imputation durchgeführt.

#### ***Sekundäre Endpunkte***

Der Endpunkt zur Änderung der Hämolyse (unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, Retikulozyten und LDH) wurden bei jeder Visite für die beobachteten Werte und die Veränderungen (absolut und prozentual) gegenüber dem Ausgangswert unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst.

**Analyse von Sicherheitsendpunkten in Studie GBT440-007 (Part B)**

Die Analysen der Sicherheitsendpunkte wurden in der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten hatten (entspricht der EE-Population).

***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

In einer Zusammenfassung wurde die Anzahl der UE sowie die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen mindestens ein UE auftrat, dargestellt. Diese Zusammenfassung enthält auch UE Grad 3 oder höher, UE, die zum Abbruch der Studie führten, SUE und Todesfälle.

Zusätzlich wurden Zusammenfassungen der UE vorgelegt, aus denen die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten hervorgeht, bei denen mindestens eine UE auftrat. Diese Zusammenfassungen wurden nach SOC, PT und maximalem Schweregrad dargestellt. Wenn ein Patient denselben PT innerhalb derselben SOC mehrfach meldete, wurde dieser PT nur einmal innerhalb dieser SOC für diesen Patienten gezählt. Wenn ein Patient mehrere Beschwerden innerhalb derselben SOC angab, wurde diese SOC wie beim PT nur einmal gezählt. In der Zusammenfassung wurden die SOC in aufsteigender alphabetischer Reihenfolge aufgelistet; die PT wurden in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit für alle Patienten innerhalb jeder SOC aufgeführt.

SUE wurden nach SOC, PT und maximalem Schweregrad dargestellt.

Im eCRF aufgezeichnete UE, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments begannen, wurden nicht in den Übersichtstabellen berücksichtigt.

**Imputation und Umgang mit unvollständigen Sicherheitsdaten in Studie GBT440-007 (Part B)**

Starttag des UE fehlte: Für den Tag wurde der erste Tag des Monats (d. h. 1) angenommen, mit folgender Ausnahme: Fiel das Teildatum in denselben Monat und dasselbe Jahr wie der Beginn der Behandlung, dann wurde das Datum des Beginns des UE als der Tag vor dem Beginn der Behandlung angenommen.

Letzter Tag des UE fehlte: Für den Tag wurde der letzte Tag des Monats (d. h. 28, 29, 30 oder 31) angenommen.

Für Wirksamkeitsanalysen wurde keine Imputationen durchgeführt.

**Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen in Studie GBT440-007 (Part B)**

In Studie GBT440-007 (Part B) wurden keine Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

**4.4.2.3 Ergebnis der Informationsbeschaffung - Studienbasis für die Nutzenbewertung**

Gegenstand dieses Dossiermoduls ist der Nachweis des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Voxelotor zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid bei

Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren (3). Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zur Verfahrensordnung des G-BA ist der Nachweis ausschließlich über die Zulassung begründenden Studien zu erbringen (4, 35).

In Tabelle 4-30 bis Tabelle 4-34 finden sich die Ergebnisse der Studienrecherchen und die daraus resultierenden Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

#### 4.4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-30: Liste der relevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Voxelotor

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Studie HOPE	ja	ja	abgeschlossen	81 Wochen	Voxelotor: 1.500 mg/Tag, Voxelotor: 900 mg/Tag <sup>a</sup> , Placebo Zuteilungsverhältnis: 1 : 1 : 1
Studie GBT440-007 (Part B)	ja	ja	abgeschlossen	32 Wochen	Voxelotor: 1.500 mg/Tag, Voxelotor: 900 mg/Tag <sup>a</sup>
Abkürzung: mg: Milligramm a: Da die zulassungskonforme Tagesdosis 1.500 mg Voxelotor beträgt, werden im Dossier die Ergebnisse für die 900-mg-Voxelotor-Gruppe nicht dargestellt. Quellen: (8, 10)					

Die Informationen in der Tabelle 4-30 haben den Stand vom 27.04.2022.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Voxelotor

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GBT440-032 (HOPE Kids 2)	A1 (Abweichende Population) A4 (Abweichende Endpunkte)

Die Informationen in der Tabelle 4-31 haben den Stand vom 27.04.2022.

Als relevante Studien wurden der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier eine pivotale RCT der Phase 3 (HOPE), die supportive Phase 2a Studie (GBT440-007, Part B) und die supportive OLE-Studie (GBT440-034) übermittelt (8, 10, 36). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde ausschließlich die zulassungskonforme Dosierung von 1.500 mg Voxelotor täglich berücksichtigt (3).

#### 4.4.2.3.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

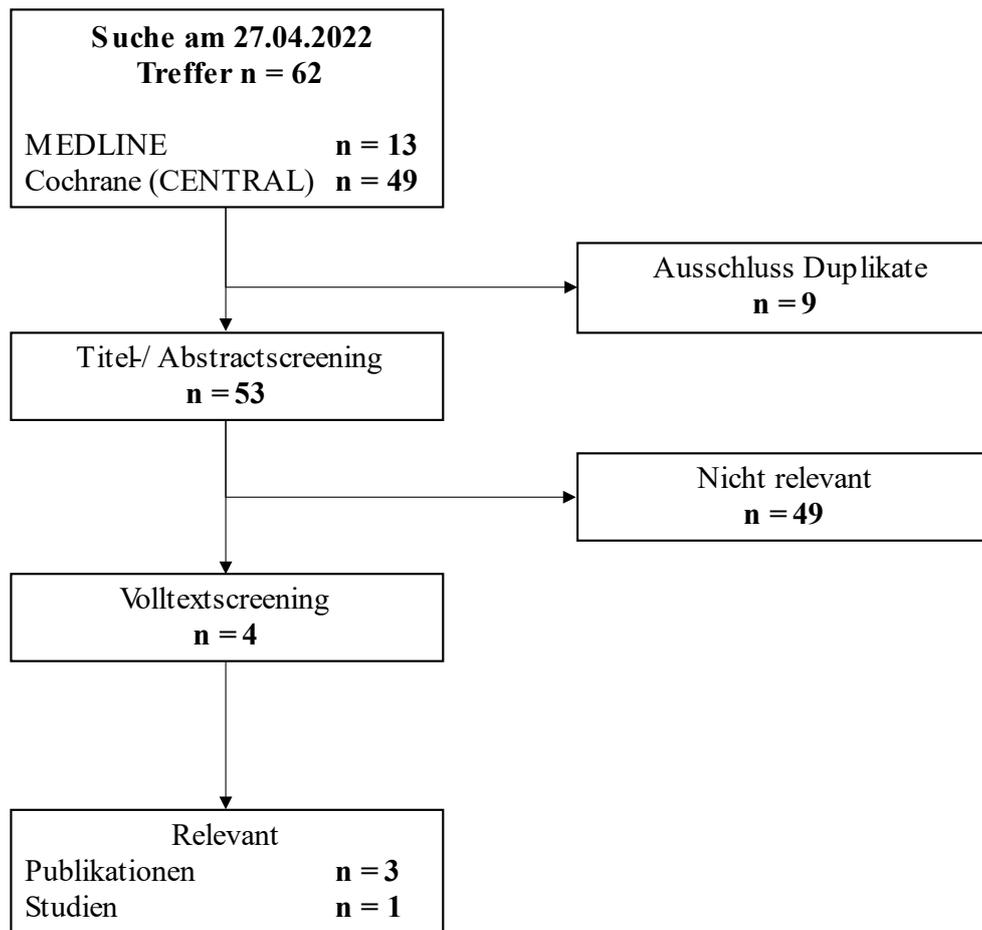


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Voxelotor

Die systematische bibliografische Recherche zur Identifizierung von RCT zu Voxelotor in der Indikation Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellenkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit HU bei Patienten ab 12 Jahren hat den Stand vom 27.04.2022 in den beschriebenen Datenbanken. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Recherche erzielte insgesamt 62 Treffer. Nach Ausschluss von neun Duplikaten wurden die verbliebenen 53 Treffer einem Screeningprozess (siehe Abbildung 5) unterzogen. Nach Ausschluss der anhand Titel/Abstract als nicht relevant eingestuft Dokumente wurden schließlich vier Artikel anhand der Volltexte beurteilt und alle als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um einen Studieneintrag (Cochrane CENTRAL), zwei Publikationen zu der Studie HOPE und eine Publikation zu der OLE-Studie (GBT440-034). Ein Interimsbericht der Studie liegt für die Erstellung dieser Nutzenbewertung vor.

**4.4.2.3.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken mit Voxelotor

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>RCT</b>				
GBT440-031 (HOPE)	NCT03036813 Clinicaltrials.gov (37) 2016-003370-40 EU Clinical Trials Register (38)	ja	ja (27, 39)	abgeschlossen
Offene Studien				
GBT440-007 (HOPE Kids)	NCT02850406 Clinicaltrials.gov (40) EU Clinical Trials Register (41) Weltgesundheitsorganisation (WHO) ICTRP Search Portal (42)	ja	nein	abgeschlossen <sup>b</sup>
GBT440-034 (OLE)	NCT03573882 Clinicaltrials.gov (43) EU Clinical Trials Register (44) WHO ICTRP Search Portal (45)	ja	ja	laufend
<p>Abkürzungen: EU: Europäische Union; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Part A und B der Studie sind abgeschlossen, Part C und D laufen noch.</p>				

Die Informationen in der Tabelle 4-32 haben den Stand vom 27.04.2022.

#### 4.4.2.3.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Voxelotor

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Quellen aus der Internetseite des G-BA				

Die Informationen in der Tabelle 4-33 haben den Stand vom 27.04.2022.

#### 4.4.2.3.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-34: Studienpool – Studien mit Voxelotor

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>RCT</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Studie HOPE	ja	ja	nein	ja (10)	ja ClinicalTrials.gov NCT03036813 EudraCT 2016-003370-40	ja (27, 39)
<b>offen</b>						
Studie GBT440-007 (Part B)	ja	ja	nein	ja (8)	ja ClinicalTrials.gov NCT02850406 EudraCT 2016-004209-15	nein
Studie GBT440-034 (OLE)	ja	ja	nein	ja (36) (Interimsbericht)	ja ClinicalTrials.gov NCT03573882 EudraCT 2017-004045-25-GB	ja (16, 46)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup>  (ja/nein)	Studie Dritter  (ja/nein)	Studienberichte  (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup>  (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup>  (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
<p>Abkürzungen: NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>B: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>C: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>D: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Über die systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (Pubmed) und der Cochrane Library sowie in Studienregistern wurden keine weiteren Studien eingeschlossen. Die an die Datenbanken und Register individuell angepassten Suchstrategien sind in Anhang 4-A bzw. Anhang 4-B abgebildet. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien inklusive Ausschlussgrund findet sich in Anhang 4-D.

Im Folgenden wird die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe beschrieben. Zudem wird anhand von Ergebnissen der RCT HOPE aufgezeigt, welche Effekte Voxelotor auf patientenrelevante Nutzen- und Schadenaspekte hat.

Ergebnisse der offenen Phase 2a-Studie vervollständigen die Darstellung der klinischen Erfahrungen mit Voxelotor in der Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit hämolytischer Anämie, die von der Sichelzellerkrankheit betroffen sind. Ergänzend wird auf die Ergebnisse der noch laufenden OLE GBT440-034 sowie Erfahrungen aus der RWE eingegangen. Im Abschnitt 4.4.3 wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Voxelotor von den Aussagen aus den vorangehenden Kapiteln unter besonderer Berücksichtigung ihrer Relevanz für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit abgeleitet.

#### 4.4.2.4 Studienziele, Studiendesign und Studienpopulationen

Die Studie HOPE ist Bestandteil des mit der EMA vereinbarten Studienprogramms im Rahmen des pädiatrischen Studienplans (Paediatric Investigation Plan, PIP), der im Juni 2027 umgesetzt sein soll (47). Gemäß 2. Kapitel, Abs. 3 von § 11 der VerfO des G-BA liegt mit der Studie HOPE Evidenz der Stufe Ib vor, mit Studie GBT440-007 (Part B) Evidenz der Stufe IV (4).

## **Studienziele**

### ***Studie HOPE***

Die pivotale Studie HOPE war darauf ausgelegt, statistisch signifikante Effekte in der Reduktion der Hämolyse und der hämolytischen Anämie zu zeigen, die unmittelbare Folgen des pathophysiologischen Erstereignisses des Krankheitsgeschehens, der HbS-Polymerisation, sind.

Primäres Ziel der Studie HOPE war es, die Wirksamkeit von Voxelotor 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 anhand des für die hämolytische Anämie klinisch relevanten Anstiegs von Hämoglobin im Vergleich zu Placebo zu bewerten. Dazu wurde als primärer Wirksamkeitsendpunkt die Hb-Ansprechrage ( $> 1$  g/dL) nach 24 Wochen erhoben.

Neben dem primären Wirksamkeitsendpunkt wurde der Endpunkt zur Änderung der Hämolyse sowie die als patientenrelevant eingestufteten Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen („Zeit bis zur ersten VOC“ und „VOC-Inzidenzrate“), akutem Thoraxsyndrom oder Pneumonie („Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“, „ATS oder Pneumonie Inzidenzrate“), Erythrozyten-Transfusionsfreiheit und EQ-5D-5L VAS erhoben sowie verschiedene Endpunkte zur Sicherheit.

### ***Studie GBT440-007 (Part B)***

Primäres Ziel der Studie GBT440-007 (Part B) war die Untersuchung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Voxelotor bei einmal täglicher Verabreichung über 24 Wochen bei Patienten im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des Hb-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24.

## **Studiendesign**

Tabelle 4-35 charakterisiert die beiden Studien HOPE und GBT440-007 (Part B).

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit Voxelotor

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie HOPE	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, pivotal klinische Studie der Phase 3 mit drei Behandlungsgruppen	Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit Sichelzellkrankheit (HbSS, HbSC, HbSβ- Thalassämie, oder anderen Sichelzellsyndrom- Varianten)	Voxelotor: 900 mg/Tag (n = 92) Voxelotor: 1.500 mg/Tag (n = 90) Placebo (n = 92)	Screening-Periode: 5 Wochen Behandlungs- Periode: 72 Wochen (nach Randomisierung des letzten Patienten) Follow-Up-Periode: 4 Wochen	60 Studienzentren in den USA, Vereinigtes Königreich, Libanon, Jamaika, Kanada, Türkei, Frankreich, Italien, Niederlande, Ägypten, Kenia, Oman  Randomisierungs- zeitraum: 01/2017– 05/2018	<b>Primärer Wirksamkeits- endpunkt:</b> Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) nach 24 Wochen <b>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten VOC, VOC- Inzidenzrate</li> <li>• Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie; ATS oder Pneumonie Inzidenzrate</li> <li>• Erythrozyten- Transfusionsfrei- heit</li> <li>• EQ-5D-5L-VAS</li> </ul> <b>Weiterer sekundärer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämolyse</li> </ul> <b>Sicherheit:</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

						<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• Abbrüche wegen UE</li> </ul>
Studie GBT440-007 (Part B)	Multizentrische, offene klinische Studie der Phase 2a	Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Sichelzellerkrankheit	Voxelotor: 900 mg/Tag (n = 25)  Voxelotor: 1.500 mg/Tag (n = 15)	Screening-Periode: 35 Tage  Behandlungs- zeitraum: 24 Wochen  EOS-Visite: Vier Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments	10 Studienzentren in den USA und Libanon	<p><b>Primärer Wirksamkeits- endpunkt:</b> Veränderung des Hb- Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24</p> <p><b>Sekundärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämolyse</li> </ul> <p><b>Sicherheit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• Abbrüche wegen UE</li> </ul>
<p>Hinweis: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden nicht erhoben.</p> <p>Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; EOS: Studienende (End of study); Hb: Hämoglobin; mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise</p> <p>Quellen: (8, 10)</p>						

**Studie HOPE**

Die Studie HOPE ist eine wie geplant abgeschlossene, prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische, multinationale, pivotale klinische Studie der Phase 3 mit Voxelotor bei Patienten mit Sichelzellerkrankung im Alter von 12 bis 65 Jahren. Die Studie wurde in insgesamt 60 Studienzentren durchgeführt, die sich auf die USA, das Vereinigte Königreich, Libanon, Jamaika, Kanada, Türkei, Frankreich, Italien, Niederlande, Ägypten, Kenia und den Oman verteilten. Die Patienten wurden im Zeitraum zwischen Januar 2017 und Mai 2018 randomisiert. Nach einer 5-wöchigen Screening-Periode wurden die Patienten bis zu 72 Wochen behandelt und nach einer Follow-Up-Periode von vier Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments abschließend untersucht. Neben dem primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie „Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ und dem Endpunkt zur Änderung der Hämolyse wurden unter anderem die als patientenrelevant eingestuften Endpunkte „Zeit bis zur ersten VOC“, „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“, Erythrozyten-Transfusionsfreiheit und EQ-5D-5L (VAS) erhoben sowie verschiedene Endpunkte zur Sicherheit (Tabelle 4-35).

HOPE war als eine Studie mit einem nahtlosen adaptiven Design (seamless adaptive design) geplant: Gruppe 1 für die Festlegung der Dosierung, Gruppe 2 für die schnellere Rekrutierung der Gruppe 3 und Gruppe 3 zusammen mit Patienten der Gruppe 2, die die entsprechend ausgewählte Dosierung von Voxelotor erhalten hatten, als primäre Analysepopulation. Im Rahmen der Festlegung der Voxelotor-Dosis fanden zwei Interimsanalysen statt: (1) Analyse der Daten der Gruppe 1; (2) Analyse der Daten der Gruppe 1 und einem Teil der Patienten der Gruppe 2. Danach wurde das Design mit dem Studienprotokoll-Amendment 4.0 vom 03.01.2019 prospektiv vor dem Schließen der Datenbank (22.11.2019) final adaptiert: Gruppe 3 wurde nicht rekrutiert und Gruppe 1 und Gruppe 2 bildeten zusammen die primäre Analysepopulation (n = 274; d. h. Gruppe 1 mit n = 62 und Gruppe 2 mit n = 212) (10).

**Studie GBT440-007 (Part B)**

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 wurde in insgesamt 10 Studienzentren durchgeführt, die sich auf die USA und den Libanon verteilten. Nach einer 5-wöchigen Screening-Periode, wurden die Patienten bis zu 24 Wochen behandelt und nach einer Follow-Up-Periode von vier Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments abschließend untersucht. Neben dem primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie „Veränderung des Hb-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24“ wurden unter anderem Daten zu verschiedenen Sicherheitsendpunkten erhoben (Tabelle 4-35).

**Interventionen**

Die Interventionen mit Voxelotor werden für die beiden Studien in Tabelle 4-36 beschrieben. Für beide Studien galt, dass alle Medikamente, die vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation eingenommen wurden, der Vorbehandlung zugeschrieben und entsprechend im Fallberichtsformular (case report form; CRF) dokumentiert wurden. Dazu gehörten neben verschreibungspflichtigen Medikamenten auch rezeptfreie Präparate, Vitamine und

Nahrungsergänzungsmittel, die innerhalb von 28 bzw. 30 Tagen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) eingenommen wurden.

Alle Medikamente, die ein Patient zu oder nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation eingenommen hatte, wurden als Begleitmedikation eingestuft und im CRF dokumentiert, einschließlich Medikamente, die vor Beginn des Studienmedikaments begonnen wurden, aber weiterhin zusammen mit dem Studienmedikament eingenommen wurden.

Alle für Sichelzellerkrankheit zugelassenen Therapien waren im Rahmen des Protokolls erlaubt. Dazu gehörten Schmerzbehandlung, HU (siehe nachfolgender Absatz sowie Tabelle 4-36), L-Glutamin (in Europa nicht zugelassen (48)) und Bluttransfusionen. Weitere im Protokoll ausdrücklich zugelassene Begleitmedikamente waren Penicillin, Folsäure und Kodein, da dies Medikamente sind, die von Patienten mit Sichelzellerkrankheit häufig eingenommen werden. Darüber hinaus war die Verwendung einer kombinierten Östrogen- und Gestagen-haltigen oder reinen Gestagen-haltigen hormonellen Empfängnisverhütung in Verbindung mit einer Ovulationshemmung ebenfalls erlaubt.

Eine HU-Therapie war zulässig, sofern die Dosis mindestens 90 Tage vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung stabil war und während der Studie voraussichtlich keine Dosisanpassung erforderlich war. Wurde die HU-Therapie nach der Randomisierung eines Patienten eingeleitet, so musste der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit Voxelotor

Studie	Voxelotor-Gruppen	Placebo-Gruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Studie HOPE	Wirkstoff: Voxelotor 900 mg/Tag Voxelotor 1.500 mg/Tag	Placebo	<p><b>1. Studienbehandlung</b></p> <p>Patienten erhielten täglich oral 900 mg bzw. 1.500 mg (Kapseln oder Tabletten á 300 mg) bzw. Placebo</p> <p><b>2. Vor- und Begleitmedikation</b></p> <p>Als Begleitmedikation galt jedes verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Präparat, einschließlich Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln.</p> <p>Im Interesse der Sicherheit der Patienten und eines angemessenen Standards der medizinischen Versorgung war es dem Prüfarzt gestattet, nach eigenem Ermessen Behandlungen zu verschreiben. Bei allen randomisierten Patienten mussten alle verabreichten Begleitmedikamente von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) bis 28 Tage (vier Wochen) nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf dem CRF des Patienten vermerkt werden (Medikamente, Dosis, Behandlungsdauer und Indikation).</p> <p>Alle angegebenen Vor- und Begleitmedikationen wurden anhand der aktuellen Version des WHO-Arzneimittel-Lexikons kodiert.</p>

			<p><b>3. Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Eine Therapie mit HU war zulässig, sofern die Dosis seit mindestens 90 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung stabil war und während der Studie voraussichtlich keine Dosisanpassungen erforderlich waren. Wurde eine HU-Therapie nach der Randomisierung eines Patienten begonnen, so wurde dieser aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Eine L-Glutamin-Therapie war erlaubt (in Europa nicht zugelassen (48)).</p> <p>Andere Begleitmedikamente waren erlaubt, sofern nicht die unter 2. genannten Einschränkungen galten. Zu den zulässigen Begleitmedikamenten gehörten Penicillin, Folsäure und Kodein, die von Sichelzellerkrankheit-Patienten häufig eingenommen werden.</p> <p><b>4. Einschränkungen bezüglich Begleitmedikation</b></p> <p>Da Voxelotor ein schwacher Inhibitor von Cytochrom P450 ist, sollte Voxelotor bei CYP3A4-Substraten mit einem engen therapeutischen Index mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p><i>In vitro</i> Daten deuten darauf hin, dass Voxelotor durch CYP1A1, 1B1, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4 und 3A5 metabolisiert werden könnte. Daher war die Verwendung von starken Induktoren von CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/CYP3A5 verboten. Die Verwendung von pflanzlichen Arzneimitteln mit entsprechender Wirkung (z. B. Johanniskraut) war ebenfalls nicht erlaubt.</p>
<p>Studie GBT440-007 (Part B)</p>	<p>Wirkstoff: Voxelotor 1.500 mg/Tag</p>	<p>n/a</p>	<p><b>1. Voxelotor-Behandlung</b></p> <p>Patienten erhielten täglich oral 900 mg bzw. 1.500 mg (Kapseln oder Tabletten á 300 mg)</p> <p><b>2. Vor- und Begleitmedikation</b></p> <p>Als Begleitmedikation galt jedes verschreibungspflichtige oder rezeptfreie Präparat, einschließlich Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln.</p> <p>Im Interesse der Sicherheit der Patienten und eines angemessenen Standards der medizinischen Versorgung war es dem Prüfarzt gestattet, nach eigenem Ermessen Behandlungen zu verschreiben. Bei allen randomisierten Patienten mussten alle verabreichten Begleitmedikamente von der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments auf dem CRF des Patienten vermerkt werden (Medikamente, Dosis, Behandlungsdauer und Indikation).</p> <p>Alle angegebenen Vor- und Begleitmedikationen wurden anhand der aktuellen Version des WHO-Arzneimittel-Lexikons kodiert.</p> <p><b>3. Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Eine gleichzeitige Behandlung mit HU war zulässig, wenn die Dosis und das Schema seit mindestens drei</p>

	<p>Monaten stabil waren.</p> <p><b>4. Einschränkungen bezüglich Begleitmedikation</b></p> <p>Eine gleichzeitige Behandlung mit HU war zulässig, wenn die Dosis und das Schema seit mindestens drei Monaten stabil waren.</p> <p>Voxelotor sollte mit Vorsicht bei CYP3A4-Substraten mit einem engen therapeutischen Index angewendet werden.</p> <p>Starke Induktoren von CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4/CYP3A5 waren verboten. Die Verwendung von pflanzlichen Arzneimitteln (z. B. Johanniskraut) war nicht zulässig.</p> <p>Jede andere experimentelle Sichelzellerkrankungstherapie war während des gesamten Studienzeitraums nicht erlaubt. Alle Medikamente, die nicht für die Indikation Sichelzellerkrankung zugelassen waren und nicht in den aktuellen Leitlinien für die Behandlung von Sichelzellerkrankung empfohlen wurden, galten als „experimentell“.</p>
<p>Abkürzungen: CRF: Fallberichtsformular; HU: Hydroxyurea; mg: Milligramm; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Quellen: (8, 10)</p>	

### Studienpopulationen

Zur Charakterisierung der Studienpopulationen werden die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale sowie die geografische Verteilung jeweils für die Studie HOPE und die Studie GBT440-007 (Part B) dargestellt (Tabelle 4-37 und Tabelle 4-38).

#### Studie HOPE

Es wurden 449 Patienten gescreent. 175 Patienten (39,0 %) wurden nicht aufgenommen. Von diesen 175 Patienten wurden 152 aufgrund nicht erfüllter Ein- oder Ausschlusskriterien ausgeschlossen. 274 Patienten wurden 1 : 1 : 1 randomisiert (1.500 mg, 900 mg Voxelotor und Placebo; siehe dazu auch Anhang 4-E). In Tabelle 4-37 finden sich die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale. Da die zulassungskonforme Dosierung von Voxelotor 1.500 mg beträgt, wird die 900 mg Gruppe im Weiteren nicht dargestellt.

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulation – Studie HOPE mit Voxelotor (ITT Population)

Studie HOPE	Placebo (N = 92)	Voxelotor (N = 90)
<b>Demografische Ausgangsmerkmale</b>		
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	28 (11,5)	27 (11,7)
Median	28	24
Min; Max	12; 64	12; 59

<b>Studie HOPE</b>	<b>Placebo (N = 92)</b>	<b>Voxelotor (N = 90)</b>
<b>Altersgruppe</b>		
12 bis < 18 Jahre	17 (18,5)	14 (15,6)
18 - 65 Jahre	75 (81,5)	76 (84,4)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	42 (45,7)	32 (35,6)
Weiblich	50 (54,3)	58 (64,4)
<b>Abstammung<sup>a</sup></b>		
Arabisch/Mittlerer Osten	20 (21,7)	20 (22,2)
Asiatisch	0	1 (1,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	63 (68,5)	59 (65,6)
Weiß	5 (5,4)	12 (13,3)
Andere	6 (6,5)	2 (2,2)
<b>Ethnische Abstammung, n (%)</b>		
Hispanisch oder Latino	3 (3,3)	3 (3,3)
Nicht Hispanisch oder Latino	85 (92,4)	82 (91,1)
Nicht angegeben	4 (4,3)	5 (5,6)
<b>Region<sup>b</sup></b>		
Nordamerika	35 (38,0)	34 (37,8)
Europa	18 (19,6)	19 (21,1)
Andere	39 (42,4)	37 (41,1)
<b>Körpergewicht bei Screening (kg)</b>		
n	91	90
Median	61,0	60,2
Min; Max	25,4; 164,2	28,0; 112,0
<b>Körpergröße bei Screening (cm)</b>		
n	92	90
Median	165,8	165,0
Min; Max	116,5; 193,0	130,0; 188,1
<b>Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale</b>		
<b>Sichelzellerkrankheit-Genotyp</b>		

<b>Studie HOPE</b>	<b>Placebo (N = 92)</b>	<b>Voxelotor (N = 90)</b>
HbSS	74 (80,4)	61 (67,8)
HbSC	2 (2,2)	3 (3,3)
HbS $\beta^0$ -Thalassämie	11 (12,0)	18 (20,0)
HbS $\beta^+$ -Thalassämie	3 (3,3)	7 (7,8)
Andere Sichelzellsyndrom-Variante	2 (2,2)	1 (1,1)
<b>Anzahl VOC (12 Monate vor dem Screening)</b>		
1	39 (42,4)	35 (38,9)
$\geq 2$	53 (57,6)	55 (61,1)
Mittelwert (SD)	2,5 (1,88)	2,5 (1,90)
Median	2,0	2,0
Min; Max	1; 10	1; 10
<b>Anzahl ATS Ereignisse (12 Monate vor dem Screening)</b>		
0	89 (96,7)	80 (88,9)
1	2 (2,2)	9 (10,0)
2	0	1 (1,1)
3	1 (1,1)	0
<b>Behandlung mit Hydroxyurea zum Ausgangswert</b>	58 (63,0)	58 (64,4)
<b>Hb (g/dL)</b>		
Mittelwert (SD)	8,6 (1,06)	8,6 (1,10)
Median	8,6	8,7
Min; Max	6,1; 10,5	5,9; 10,8
<b>Frühere Sichelzellkrankheit-Komplikationen, n (%)<sup>c</sup></b>		
Skleraler Ikterus	51 (55,4)	49 (54,4)
Cholezystektomie	34 (37,0)	35 (38,9)
Akutes Thoraxsyndrom	23 (25,0)	28 (31,1)
Priapismus (nur männliche Patienten) <sup>d</sup>	7/42 (16,7)	8/32 (25,0)
Osteonekrose <sup>e</sup>	15 (16,3)	16 (17,8)
Beingeschwüre	10 (10,9)	10 (11,1)
Milz-Sequestration	11 (12,0)	10 (11,1)

<b>Studie HOPE</b>	<b>Placebo (N = 92)</b>	<b>Voxelotor (N = 90)</b>
Daktylitis	8 (8,7)	5 (5,6)
Hämaturie	7 (7,6)	6 (6,7)
Retinopathie	7 (7,6)	3 (3,3)
Nierendysfunktion	2 (2,2)	3 (3,3)
Schlaganfall	6 (6,5)	2 (2,2)
Sepsis	0	3 (3,3)
Pulmonale Hypertonie	0	4 (4,4)
Leber-Sequestration	1 (1,1)	0
<b>Anzahl Patienten mit mind. 1 Medikation vor Einschluss in die Studie (Sicherheitspopulation)</b>	89 (97,8)	86 (97,7)
<b>Anzahl Patienten mit mind. 1 Begleitmedikation (Sicherheitspopulation)</b>	88 (100)	91 (100)
Folsäure	82 (90,1)	74 (84,1)
Paracetamol	75 (82,4)	62 (70,5)
HU	63 (69,2)	59 (67,0)
Ibuprofen	52 (57,1)	56 (63,6)
Morphine	32 (35,2)	40 (45,5)
<p>Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; g/dL: Gramm pro Deziliter; Hb: Hämoglobin; HU: Hydroxyurea; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; mg: Milligramm; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise</p> <p>Hinweis: Alle Prozentwerte wurden unter Verwendung der Spaltenüberschrift N berechnet, sofern nicht anders angegeben. Wenn nicht anders angegeben, war der Ausgangswert der letzte verfügbare Wert vor Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament.</p> <p>a: Patienten konnten mehr als einer Abstammungskategorie zugeordnet werden.</p> <p>b: Zu den Ländern, die als "Andere" bezeichnet werden, gehören Ägypten, Jamaika, Kenia, Libanon und Oman. Die Türkei wurde für die Zwecke der Datenzusammenfassung mit Europa zusammengefasst.</p> <p>c: Enthält frühere Komplikationen der Sichelzellerkrankheit, einschließlich der zum Zeitpunkt des Screenings bestehenden Episoden.</p> <p>d: Die Prozentsätze wurden auf Grundlage der Anzahl der männlichen Patienten in der ITT-Population berechnet.</p> <p>e: Quelle für diese Zeile ist Tabelle 14.1.9 (Medical and Surgical History).</p> <p>Quellen: (10), Tabellen 14.1.5.1, 14.1.6.1, 14.1.8., 14.2.2.1 und 14.1.7.</p>		

Die beiden Behandlungsgruppen in der Studie HOPE waren nach Alter, Geschlecht, Abstammung und Region sowie weiteren Eigenschaften wie Körpergröße und Körpergewicht ausgewogen.

Etwa jeweils 40 % der Patienten wurden an Studienzentren in Nordamerika eingeschlossen. (Tabelle 4-37).

Das Durchschnittsalter war vergleichbar und lag in der Voxelotor-Gruppe bei 27 Jahren (Min; Max: 12; 59) und in der Placebo-Gruppe bei 28 Jahren (Min; Max: 12; 64) (Tabelle 4-37).

In der Voxelotor-Gruppe waren 15,6 % (14/90) der Patienten Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) und 84,4 % (76/90) Erwachsene (18 bis 65 Jahre). In der Placebo-Gruppe waren 18,5 % (17/92) der Patienten Jugendliche und 81,5 % (75/92) Patienten Erwachsene. Die meisten Patienten waren weiblich und schwarzer oder afroamerikanischer Abstammung. In der Voxelotor-Gruppe waren 64,4 % (58/90) weibliche und 65,6 % (59/90) schwarze oder afroamerikanische Patienten. In der Placebo Gruppe waren 54,3 % (50/92) weibliche und 68,5 % (63/92) schwarze oder afroamerikanische Patienten (Tabelle 4-37).

Der mittlere Hb-Wert bei Studienbeginn lag in der Voxelotor- und in der Placebo-Gruppe jeweils bei 8,6 g/dL. Die Mehrheit der Patienten hatte den Sichelzellerkrankung-Genotyp HbSS- oder HbS $\beta^0$ -Thalassämie. In der Voxelotor-Gruppe waren 67,8 % (61/90 Patienten) mit HbSS- und 20,0 % (18/90 Patienten) mit HbS $\beta^0$ -Thalassämie. In der Placebo-Gruppe hatten 80,4 % (74/92) der Patienten eine HbSS- und 12,0 % (11/92) der Patienten eine HbS $\beta^0$ -Thalassämie.

61,1 % (55/90) der Patienten aus der Voxelotor-Gruppe hatten mindestens zwei VOC in den 12 Monaten vor dem Screening, dies war vergleichbar mit der Placebo-Gruppe mit 57,6 % (53/92 Patienten). Mindestens eine ATS-Episode innerhalb von 12 Monaten vor der Untersuchung traten in der Voxelotor-Gruppe mit 11,1 % (10/90) der Patienten auf und damit etwas häufiger auf als in der Placebo-Gruppe mit 3,3 % der Patienten (3/92) (Tabelle 4-37).

Zu den in der Vorgeschichte der Patienten aufgezählten Sichelzellerkrankung-bezogenen Komplikationen gehörten unter anderem Skleraler Ikterus (Voxelotor: 54,4 %, 49/90 Patienten; Placebo: 55,4 %, 51/92 Patienten), Cholezystektomie (Voxelotor: 38,9 %, 35/90 Patienten; Placebo: 37,0 %, 34/92 Patienten), ATS (Voxelotor: 31,1 %, 28/90 Patienten; Placebo: 25,0 %, 23/92 Patienten), Osteonekrose (Voxelotor: 17,8 %, 16/90 Patienten; Placebo: 16,3 %, 15/92 Patienten) sowie Beingeschwüre (Voxelotor: 11,1 %, 10/90 Patienten; Placebo: 10,9 %, 10/92 Patienten) (Tabelle 4-37).

97,7 % (86/88) der Patienten in der Voxelotor-Gruppe und 97,8 % (89/91) in der Placebo-Gruppe nahmen mindestens eine Medikation vor Studieneinschluss ein (Tabelle 4-37). Diese Medikamente umfassten eine breite Auswahl von Medikamentenklassen, die üblicherweise zur unterstützenden Behandlung von Patienten mit Sichelzellerkrankung eingesetzt werden (10).

Alle Patienten nahmen mindestens eine Begleitmedikation während der Studie ein. Insgesamt waren die am häufigsten eingenommenen Medikamente Folsäure (Voxelotor: 84,1 %, 74/88 Patienten; Placebo: 90,1 %, 82/91 Patienten), Paracetamol (Voxelotor: 70,5 %, 62/88 Patienten; Placebo: 82,4 %, 75/91 Patienten), HU (Voxelotor: 67,0 %, 59/88 Patienten; Placebo: 69,2 %, 63/91 Patienten), Ibuprofen (Voxelotor: 63,6 %, 56/88 Patienten; Placebo: 57,1 %, 52/91 Patienten) und Morphine (Voxelotor: 45,5 %, 40/88 Patienten; Placebo: 35,2 %, 32/91 Patienten) (Tabelle 4-37).

Die mediane Dauer der Behandlung betrug 71,9 Wochen (Bereich: 4,0 bis 77,7 Wochen) in der Voxelotor-Gruppe und ebenfalls 71,9 Wochen (Bereich: 0,3 bis 76,0 Wochen) in der Placebo-Gruppe. Die mittlere Therapietreue, gemessen an der Verabreichung von mindestens einer Dosis des Studienmedikaments, betrug 92,7 % in der Voxelotor-Gruppe und 92,0 % in der Placebo-Gruppe, mit einer medianen Therapietreue von 97,9 % (Bereich: 54,2 % bis 100,2 %) in der Voxelotor-Gruppe und 96,6 % (Bereich: 46,9 % bis 100 %) in der Placebo-Gruppe (10).

#### *Studie GBT440-007 (Part B)*

Es wurden 52 Patienten gescreent. 13 Patienten (25 %) wurden nicht aufgenommen. Von diesen 13 Patienten wurden drei aufgrund nicht erfüllter Ein- oder Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Mit der zulassungsrelevanten Dosis von 1.500 mg Voxelotor täglich wurden 15 Patienten behandelt (siehe dazu auch Anhang 4-E). In Tabelle 4-38 finden sich die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangsmerkmale. Da die zulassungskonforme Dosierung von Voxelotor 1.500 mg beträgt, wird die 900 mg Gruppe im Weiteren nicht dargestellt.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor

<b>GBT440-007 (Part B)</b>	<b>Voxelotor (N = 15)</b>
<b>Demografische Ausgangsmerkmale</b>	
<b>Alter bei Screening (Jahre)</b>	
N	15
Median	14,0
Min; Max	12; 17
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Männlich	5 (33,3)
Weiblich	10 (66,7)
<b>Abstammung, n (%)</b>	
Schwarz oder afroamerikanisch	11 (73,3)
Weiß	4 (26,7)
Mehrere Abstammungen <sup>a</sup>	0
<b>Ethnische Abstammung, n (%)</b>	
Hispanisch oder Latino	1 (6,7)
Nicht Hispanisch oder Latino	14 (93,3)
<b>Körpergewicht bei Screening (kg)</b>	
n	15
Median	48,0

<b>GBT440-007 (Part B)</b>	<b>Voxelotor (N = 15)</b>
Min; Max	31; 72
<b>Körpergröße bei Screening (cm)</b>	
n	15
Median	151,7
Min; Max	136; 181
<b>BMI bei Screening (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
n	15
Median	20,9
Min; Max	15; 26
<b>Krankheitsspezifische Ausgangsmerkmale</b>	
<b>Sichelzellkrankheit-Genotyp, n (%)</b>	
HbSS	12 (80,0)
HbS <sup>0</sup> -Thalassämie	3 (20,0)
<b>VOC in den letzten 12 Monaten, n (%)</b>	
0	5 (33,3)
1	2 (13,3)
2	3 (20,0)
3	0
≥ 4	4 (27,0)
<b>VOC in den letzten 12 Monaten, die eine Hospitalisierung erforderten, n (%)</b>	
1	1 (6,7)
2	2 (13,3)
3	0
≥ 4	2 (13,3)
<b>Bluttransfusionen in den letzten 12 Monaten, n (%)</b>	
0	13 (86,7)
1	0
2 bis 4	2 (13,3)
<b>Aktuelle Verwendung von Hydroxyurea, n (%)</b>	
Ja	15 (100,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>GBT440-007 (Part B)</b>	<b>Voxelotor (N = 15)</b>
Nein	0
<b>Ausgangswert Hb (g/dL)</b>	
n	15
Median	8,8
Min; Max	6,2; 10,6
<b>Frühere Sichelzellerkrankheit-Komplikationen, n (%)</b>	
Akutes Thoraxsyndrom	9 (60,0)
Cholezystektomie	2 (13,3)
Daktylitis	2 (13,3)
Hämaturie	0
Schmerzkrise	8 (53,3)
Priapismus (nur männliche Patienten) <sup>b</sup>	2/5 (40,0)
Retinopathie	0
Skleraler Ikterus	0
Milz-Sequestration	5 (33,3)
Andere	8 (53,3)
<b>Aktuelle (beim Screening bestehende) Sichelzellerkrankheit-Komplikationen, n (%)<sup>c</sup></b>	
Retinopathie	0
Skleraler Ikterus	0
Andere <sup>d</sup>	7 (46,7)
<b>Anzahl Patienten mit mind. 1 Begleitmedikation (Sicherheitspopulation)</b>	
HU	14 (93,3) <sup>e</sup>
Folsäure	12 (80,0)
Ibuprofen	10 (66,7)
Vicodin	9 (60,0)
Salbutamol/Salbutamol-Sulfat	9 (60,0)
Cholecalciferol/Ergocalciferol/Vitamin D (NOS)	8 (53,3)
Paracetamol	5 (33,3)
Abkürzungen: BMI: Body mass index; eCRF: Elektronisches Fallberichtformular; Hb: Hämoglobin; HbF: Fetales Hämoglobin; Max: Maximum; Min: Minimum; NOS: Nicht näher bezeichnet (not otherwise specified); VOC: Vasookklusive Schmerzkrise	

GBT440-007 (Part B)	Voxelotor (N = 15)
<p>a: Patient wählte mehr als eine Abstammungskategorie aus.</p> <p>b: Die Prozentsätze basieren nur auf der Anzahl der männlichen Probanden. Die Prozentsätze in Tabelle 14.1.3.b beruhen auf der Gesamtzahl n.</p> <p>c: Begleitende Komplikationen sind in den Häufigkeiten für frühere Komplikationen enthalten. Die Cholezystektomie wurde im eCRF bei einem Probanden irrtümlich auch als laufende Sichelzellerkrankung-Komplikation erfasst.</p> <p>d: Zu den weiteren Komplikationen der Sichelzellerkrankung, über die berichtet wurde, gehörten Vitamin-D-Mangel, Muskel-Skelett-Schmerzen, Kopfschmerzen, Schmerzen, avaskuläre Nekrosen, Splenomegalie und funktionelle Asplenie.</p> <p>e: Einer der Patienten nahm HU ein; diese Information wurde jedoch nicht in den eCRF für diesen Patienten aufgenommen.</p> <p>Quelle: (8), Tabellen 14.1.2.b., 14.1.3.b, 14.2.2.b und 14.2.1.1.b.</p>	

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 14 Jahren (Min; Max: 12; 17 Jahre), ein Drittel der Patienten (33,3 %, 5/15) war männlich, und die Mehrheit der Patienten (73,3 %, 11/15) afroamerikanisch (Tabelle 4-38).

Der mediane Hb-Wert bei Studienbeginn lag bei 8,8 g/dL, und die Mehrheit der Patienten (80,0 %, 12/15) hatte den HbSS-Sichelzellerkrankung-Genotyp. Alle Patienten nahmen gleichzeitig HU ein. Die Mehrheit der Patienten hatte in den letzten 12 Monaten vor dem Screening mindestens eine VOC (66,7 %, 10/15) und in den letzten 12 Monaten vor dem Screening keine Bluttransfusionen (86,7 %, 13/15). Die Mehrheit der Patienten (60 %, 9/15) hatte ein ATS in der Vorgeschichte (Tabelle 4-38).

Die am häufigsten eingenommenen Begleitmedikamente waren HU (93,3 %, 14/15 Patienten) Folsäure (80,0 %, 12/15 Patienten), Ibuprofen (66,7 %, 10/15 Patienten), Vicodin (60,0 %, 9/15 Patienten), Salbutamol/Salbutamol-Sulfat (60,0 %, 9/15 Patienten), Cholecalciferol/Ergocalciferol/Vitamin D (NOS) (53,3 %, 8/15 Patienten) und Paracetamol (33,3 %, 5/15 Patienten) (Tabelle 4-38).

Die mediane Dauer der Behandlung betrug 24 Wochen (Bereich: 3,0 bis 25,0 Wochen) (8).

## Analysepopulationen

### Studie HOPE

Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert:

- Intention-to-treat (ITT) Population: Für die Wirksamkeitsanalysen wurde die ITT-Population verwendet, die alle randomisierten Patienten umfasste (Voxelotor 1.500 mg: N = 90; Placebo: N = 92).

- **Modified Intention-to-Treat (mITT) Population:** Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten hatten. Die mITT wurde für ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte, z. B. Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen als Sensitivitätsanalyse untersucht (Voxelotor 1.500 mg: N = 88; Placebo: N = 91).
- **Sicherheitspopulation:** Alle Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhalten hatten, wurden in die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Die Patienten wurden auf der Grundlage der erhaltenen Medikation analysiert. Dies war die primäre Analysepopulation für demografische und Sicherheitsdaten (Voxelotor 1.500 mg: N = 88; Placebo: N = 91).

#### *Studie GBT440-007 (Part B)*

Es wurden folgende Analysepopulationen definiert:

- **Efficacy-Evaluable (EE) Population:** Alle Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhalten hatten, wurden in die EE-Population eingeschlossen und für Wirksamkeitsanalysen verwendet (Voxelotor 1.500 mg: N = 15).
- **Sicherheitspopulation:** Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitspopulation eingeschlossen und zur Erhebung und Auswertung von Sicherheitsdaten verwendet (Voxelotor 1.500 mg: N = 15).

#### ***Studie GBT440-034 (Offene Langzeit-Verlängerungsstudie)***

Die Studie GBT440-034 ist eine noch laufende offene, multizentrische Langzeit-Verlängerungsstudie (OLE) weltweit für erwachsene Patienten und pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Sichelzellerkrankung, die eine 72-wöchige Behandlung in HOPE abgeschlossen hatten. Alle Patienten erhielten unabhängig von der in der Studie GBT440-031 erhaltenen Behandlung Voxelotor 1.500 mg einmal täglich. Die Nachbeobachtungszeit soll mindestens fünf Jahre betragen (36).

Die primären Ziele sind die Bewertung der Langzeit-Sicherheit und der Wirksamkeit. Für letztere werden die Häufigkeit von Sichelzellerkrankung-bezogenen Komplikationen und die hämolytische Anämie erhoben. Visiten waren an Tag 1, Woche 12, Woche 24 und Woche 48 und danach alle 24 Wochen. Patienten, die mit Placebo oder Voxelotor 900 mg in der Studie GBT440-031 behandelt worden waren, hatten zusätzliche Visiten in Woche 4 und Woche 8. Weitere Einzelheiten und Hintergrundinformationen sind dem Studienprotokoll zu entnehmen (49).

Insgesamt wurden 179 der 199 Patienten (90 %), die die 72-wöchige Behandlung in der Studie HOPE abgeschlossen hatten, in die OLE Studie GBT440-034 eingeschlossen. 178 Patienten (150 Erwachsene und 28 pädiatrische Patienten) erhielten eine Behandlung mit Voxelotor 1.500 mg einmal täglich. Davon waren jeweils 58 Patienten zuvor in den Voxelotor-Gruppen und 62 Patienten in der Placebo-Gruppe (51 Erwachsene, 11 pädiatrische Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren) (36).

## **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird nachfolgend sowohl im Hinblick auf allgemeine Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter und Abstammung als auch bezüglich krankheitsspezifischer Kriterien bewertet.

### ***Allgemeine Patientencharakteristika***

Die Analysepopulationen der Studie HOPE und der Studie GBT440-007 (Part B) umfassten vergleichbar viele männliche (HOPE: 40,7 %; GBT440-007 (Part B): 33,3 %) und weibliche Patienten und deckten eine breite Altersspanne ab 12 Jahren ab. Der etwas höhere Anteil weiblicher Patienten mit Sichelzellerkrankung spiegelt sich auch im deutschen Versorgungsalltag wider. Daten der größten deutschen gesetzlichen Krankenkasse (AOK, Allgemeine Ortskrankenkasse) zeigen einen höheren Anteil weiblicher Patientinnen im Vergleich zu männlichen Patienten, vor allem in der Altersgruppe der 20 bis 49 Jahre alten Patienten. Die Autoren führten dies auf eine möglicherweise höhere Lebenserwartung oder eine höhere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zurück (50). Beide Studien wurden überwiegend in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesundheitssysteme, Versorgungsstandards, Kultur und Ethnologie mit Deutschland vergleichbar sind.

Endemisch kommt die Sichelzellerkrankung in den tropischen Anteilen Afrikas, im Mittleren Osten, in großen Teilen Indiens, in der Ost-Türkei und geographisch begrenzt in Griechenland und Süditalien vor. Die meisten der in Deutschland lebenden Patienten sind aus diesen Ländern eingewandert (48). Die Daten des nationalen „Register Sichelzellerkrankung“ spiegeln diese Verteilung wider: 66,8 % der registrierten Patienten stammen aus Afrika (51). In der Studie HOPE hatten 59 Patienten (65,6 %) eine schwarze oder afroamerikanische Abstammung (Placebo: 63 Patienten (68,5 %)). In Studie GBT440-007 (Part B) waren es 11 Patienten (73,3 %).

### ***Krankheitsspezifische Kriterien***

Die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten aus der pivotalen Studie HOPE sind mit denen der Patienten des nationalen „Register Sichelzellerkrankung“ vergleichbar. So wurden beispielsweise bei 29,2 % der Registerpatienten ATS und bei 14,0 % der Patienten eine Milz-Sequestration unter den Sichelzellerkrankung-Komplikationen in die Anamnese aufgenommen (51). Diese Komplikationen kamen in der Anamnese der HOPE-Patienten bei 31,1 % bzw. 11,1 % der Patienten vor (Placebo: 25 % bzw. 12 %). Die in den Studien abgebildeten Anteile der Sichelzellerkrankung-Genotypen bilden die Bandbreite der in Deutschland vorkommenden Genotypen adäquat ab. Im „Register Sichelzellerkrankung“ sind die Genotypen mit Anteilen von 75,1 % für HbSS, 11,3 % für HbSC, 6,4 % für HbSβ<sup>0</sup> und 6,8 % für HbSβ<sup>+</sup> vertreten. In der Studie HOPE hatten 74,2 % den Genotyp HbSS, 2,7 % HbSC, 15,9 % HbSβ<sup>0</sup> und 5,5 % HbSβ<sup>+</sup>. In Studie GBT440-007 (Part B) war ebenfalls der Genotyp HbSS bei 80,0 % der Patienten vorherrschend und HbSβ<sup>0</sup> kam bei 20,0 % der Patienten vor (51).

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse für die Populationen der Studie HOPE und GBT440-007 (Part B) sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.4.2.5 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-39 beschreibt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die pivotale RCT HOPE und Tabelle 4-40 für die supportive Studie GBT440-007 (Part B). Die Operationalisierung der Endpunkte und die Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene werden in Kapitel 4.4.2.6 dargestellt. Details zu den Bewertungen sind im Anhang 4-F dokumentiert.

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT HOPE mit Voxelotor

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HOPE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die Studie HOPE wurde als qualitativ hochwertige, wie geplant abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung der zu testenden Dosierungen und des Behandlungseffekts möglich war. Bestimmte Vertreter und Beauftragte des Sponsors wurden zur Durchführung von Interimsanalysen vor und während der Datenanalyse hinsichtlich der Behandlungszuweisung entblindet. Es blieben jedoch alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen (d. h. Mitarbeiter am Studienort und Patienten, Prüfer, Personal des Auftragsforschungsinstituts, Personal des Sponsors) und die Patienten bis zum Ende der Studie hinsichtlich der randomisierten Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung erfolgte während des Etikettierungsvorgangs mit der Angabe der verblindeten Chargennummer auf dem Etikett der Blisterkarte. Die Randomisierung wurde zentral über ein IXRS (interactive response system) durchgeführt. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung innerhalb der Randomisierungsstrata verwendet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten nach HU-Behandlung zum Studienbeginn [Anmerkung: „at baseline“] (ja, nein), geografischer Region (Nordamerika, Europa, Sonstige) und Alter (Jugendliche, 12 bis < 18 Jahre und Erwachsene, 18 bis 65 Jahre) stratifiziert.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder oral Voxelotor 900 mg, oral Voxelotor 1.500 mg oder ein entsprechendes Placebo.

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für Studie HOPE als niedrig eingestuft (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
GBT440-007 (Part B)	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja

GBT440-007 war eine offene Studie, in der zwei Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Dosierungen (900 mg/Tag und 1.500 mg/Tag) von Voxelotor untersucht werden. Da lediglich die 1.500-mg-Gruppe zulassungskonform ist, ist die Parallelität und Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen an dieser Stelle nicht von Relevanz.

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte der Verzerrung liegen nicht vor.

#### 4.4.2.6 Studienendpunkte

Ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht, findet sich in Tabelle 4-41.

Tabelle 4-41: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte in den Studien HOPE und GBT440-007 (Part B)

Studie	Mortalität	Morbidität						Sicherheit
		Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen	Hämolyse	Vasookklusive Schmerzkrisen	ATS oder Pneumonie	Erythrozyten-Transfusionsfreiheit	EQ-5D-5L VAS	
Studie HOPE	ja	ja <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie GBT440-007 (Part B)	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja
a: Die Mortalität wurde im Rahmen der Kategorie Sicherheit erfasst. b: Primärer Wirksamkeitsendpunkt in HOPE c: UE von besonderem Interesse (AESI) wurden in beiden Studien nicht erhoben. Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse, VAS: Visuelle Analogskala Quellen: (8, 10)								

In der Zulassungsstudie und der supportiven Studie wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit erhoben. Im Folgenden werden die Operationalisierungen, die Verzerrungspotenziale und die Ergebnisse der Haupt- und Subgruppenauswertungen dargestellt.

#### 4.4.2.6.1 Studienendpunkt und Ergebnisse in der Kategorie Mortalität

Ergebnisse zur Mortalität finden sich in Abschnitt 4.4.2.6.3.1.

#### 4.4.2.6.2 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

Für das Krankheitsgeschehen unmittelbar klinisch relevant sind der primäre Endpunkt der Studien HOPE und GBT440-007 (Part B) „Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ und der Endpunkt zur Hämolyse in der Kategorie Morbidität. Zu den patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten in der Kategorie Morbidität zählen vasookklusive Schmerzkrisen („Zeit bis zur ersten VOC“ und „VOC-Inzidenzrate“), ATS oder Pneumonie („Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ und „ATS oder Pneumonie Inzidenzrate“), „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ sowie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L.

#### 4.4.2.6.2.1 Endpunkte zum Hämoglobin-Wert („Hb-Ansprechrte (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ und „Hb-Änderung“)

In Tabelle 4-42 wird die Operationalisierung der Endpunkte zum Hämoglobin-Wert beschrieben. In Tabelle 4-43 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-44 werden die Ergebnisse der „Hb-Ansprechrte (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ für die Haupt- und Subgruppenanalysen der Studie HOPE zusammengefasst. In Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 finden sich Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen für den Endpunkt „Hb-Ansprechrte (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“. In Tabelle 4-47 werden die Ergebnisse der „Hb-Änderung“ bis Woche 72 dargestellt. Ergebnisse aus Studie GBT440-007 (Part B) sind in Tabelle 4-48 und Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Endpunkten zum Hämoglobin-Wert

Studie	Operationalisierung
Studie HOPE	<p><b>Klinische Relevanz</b></p> <p>Die Hb-Ansprechrte (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen wurde als primärer Endpunkt der Studie gewählt. Die Anämie ist ein wesentliches Merkmal der Sichelzellkrankheit und der Hb-Wert stellt ein klinisch relevantes und objektives Maß für Anämie dar (10). Es spiegelt den Schweregrad und den klinischen Verlauf der Sichelzellkrankheit wider, und ist zudem ein Indikator für die Hämolyse. Ein Anstieg des Hb-Wertes um &gt; 1 ist klinisch relevant (siehe Abschnitt 4.4.2.6.2.1) (11, 23–26).</p> <p><b>Definition</b></p> <p>Das Hb-Ansprechen wurde definiert als Anstieg des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert um &gt; 1 g/dL nach 24 Wochen. Der Hb-Wert nach 24 Wochen wurde durch den Durchschnittswert der Hb-Werte in Woche 20 und Woche 24 ermittelt. Fehlte die Hb-Messung in Woche 20 oder 24, wurde für die Berechnung der nicht-fehlende Hb-Wert verwendet. Die absolute Hb-Änderung gegenüber dem Ausgangswert wurde nach 24, 48 und 72 Wochen dargestellt (6).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Für die primäre Analyse der Hb-Ansprechrte (&gt; 1 g/dL) wurden die Daten bis Woche 24 einbezogen.</p> <p>Die Hb-Ansprechrte (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen wurde mit einem exakten allgemeinen Assoziationstest nach Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) mit Imputationsregeln analysiert. Die Voxelotor-Gruppe wurde mit Placebo verglichen, wobei für die Randomisierung nach HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe und geografischer Region stratifiziert wurde.</p> <p>Die Veränderung des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert über die Zeit bis zu Woche 24 wurde mit einem MMRM analysiert. Die Terme für den festen Effekt umfassten die Behandlung, Studienvsiste, Interaktion zwischen Behandlung und Studienvsiste, HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe und geografische Region. Der Hb-Wert zu Studienbeginn war eine kovariante Variable. Die Variabilität innerhalb der Patienten wurde mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert.</p> <p>Die Veränderung des Hämoglobins vom Ausgangswert bis Woche 48 und Woche 72 wurde auf gleiche Weise analysiert mit den verfügbaren Daten zum Zeitpunkt des klinischen Cut-Off-Datums der primären Analyse.</p> <p>Der adjustierte Mittelwert der Hb-Änderung gegenüber dem Ausgangswert bei jeder Visite, geschätzt über das MMRM-Modell, mit dem geschätzten Standardfehler und 95 %-KI wurde in tabellarischer und grafischer Form (Anhang 4-G) dargestellt. Die Differenz der adjustierten Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 %-KI der Differenz wurden angegeben.</p> <p>Die zuvor genannten Analysen basieren auf Daten mit Imputation für Erythrozyten-Transfusion,</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>VOC und VOC-Hospitalisierung, sofern zutreffend. Die Analyse der Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen wurde außerdem mit beobachteten Daten ohne Imputation wiederholt, um die Robustheit der Daten zu beurteilen. Insbesondere wurde eine Per-Protocol-Analyse für die Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen durchgeführt, die nur Patienten einschloss, die die 24-wöchige Behandlung mit dem Studienmedikament abgeschlossen hatten und keine HU-Behandlung nach der Randomisierung begonnen hatten. Diese Analyse wurde auf Grundlage von Beobachtungsdaten ohne Imputation durchgeführt (d. h. unter Verwendung der Hb-Ergebnisse, wie sie nach der Erythrozyten-Transfusion beobachtet wurden) (7).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Fehlende Daten aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs oder einer verpassten Visite wurden für diese Analyse nicht imputiert. Fehlende Daten aufgrund von VOC, VOC-Hospitalisierung oder Erythrozyten-Transfusion wurden wie folgt imputiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die Hb-Messung sowohl in Woche 20 als auch in Woche 24 aufgrund von Dropout, VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierung fehlte, wurde der Patient als Non-Responder behandelt. Wenn der Hb-Wert zu einem der zwei Zeitpunkte nicht fehlte, basierte die Bewertung des Hb-Ansprechens auf dem nicht fehlenden Hb-Wert.</li> <li>• Beginn der HU-Behandlung nach der Randomisierung und vor Woche 24: Der Patient wurde als Non-Responder behandelt.</li> <li>• Patienten, die innerhalb von 8 Wochen (12 Wochen für die Sensitivitätsanalyse) nach der Hb-Auswertung in Woche 24 eine Erythrozyten-Transfusion aufgrund einer Anämie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft. Bei Patienten, die aus anderen Gründen als Anämie innerhalb von 8 Wochen (12 Wochen für die Sensitivitätsanalyse) nach der Auswertung des Hb-Wertes in Woche 24 eine Transfusion erhielten, wurde der Hb-Wert in Woche 24 mit dem letzten Hb-Wert vor der Transfusion imputiert (7).</li> </ul> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <p>Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen Hb-Änderung nach 24, 48 und 72 Wochen</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Analysen zur Sensitivität wurden für den Endpunkt im Rahmen der Imputation von fehlenden Werten für Erythrozyten-Transfusionen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjustiert für Erythrozyten-Transfusionen mit 12-Wochen-Regel: Patienten, die innerhalb von 12 Wochen nach der Hb-Auswertung in Woche 24 eine Transfusion aufgrund einer Anämie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft. Bei Patienten, die aus anderen Gründen als Anämie innerhalb von 12 Wochen nach der Auswertung des Hb-Wertes in Woche 24 eine Transfusion erhielten, wurde der Hb-Wert in Woche 24 mit dem letzten Hb-Wert vor der Transfusion imputiert (7).</li> </ul> <p>Ergebnisse des primären Endpunktes der Gruppen 1, 2a und 2b wurden ergänzend dargestellt. Der Endpunkt Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen wurde zusätzlich auf Basis der mITT-Analysepopulation ausgewertet (Anhang 4-G).</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Altersgruppe, Geschlecht, Abstammung, geografische Region, HU-Behandlung zum Studienbeginn, VOC-Vorgeschichte I, Hb-Ausgangswert (10).</p>
Studie GBT440-007 (Part B)	Die Veränderung des Hb-Wertes vom Ausgangswert bis zur Woche 24 wurde deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden einschließlich der (absoluten) Werte bei jeder Visite dargestellt. Die Veränderung des Hämoglobinwertes wurde zudem als Responder-Analyse, die als Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 1 g/dL im Vergleich zum Ausgangswert definiert war, in Woche 12 bis Woche 24 deskriptiv zusammengefasst. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Für diesen Endpunkt wurde keine Imputation durchgeführt (9).

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen“ mit Voxelotor

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie HOPE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie GBT440-007 (Part B)	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend

Für den Endpunkt „Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ lag in der Studie HOPE eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt für HOPE als niedrig eingeschätzt. Studie GBT440-007 (Part B) wurde unverblindet durchgeführt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen“ aus RCT mit Voxelotor

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamt-population	90	46 (51,1)	92	6 (6,5)	0,07 [0,03; 0,17]	0,45 [0,33; 0,56]	0,13 [0,06; 0,28]	< 0,0001
<b>Subgruppenanalyse "Alter": I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,813</b>								
12 - < 18 Jahre	14	8 (57,1)	17	1 (5,9)	0,05 [0,00; 0,46]	0,51 [0,23; 0,79]	0,10 [0,01; 0,73]	0,0226
18 - 65 Jahre	76	38 (50,0)	75	5 (6,7)	0,07 [0,03; 0,20]	0,43 [0,31; 0,56]	0,13 [0,06; 0,32]	< 0,0001
<b>Subgruppenanalyse "Geschlecht": I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,410</b>								
Männlich	32	18 (56,3)	42	4 (9,5)	0,08 [0,02; 0,28]	0,47 [0,27; 0,66]	0,17 [0,06; 0,45]	0,0004
Weiblich	58	28 (48,3)	50	2 (4)	0,04 [0,01; 0,20]	0,44 [0,30; 0,58]	0,08 [0,02; 0,33]	0,0004
<b>Subgruppenanalyse "Abstammung": I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,998</b>								
Arabisch/ Mittlerer Osten	20	11 (55,0)	20	1 (5,0)	0,04 [0,00; 0,39]	0,50 [0,26; 0,74]	0,09 [0,01; 0,64]	0,0160

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Schwarz/Afro-amerikanisch	59	31 (59)	63	3 (4,8)	0,05 [0,01; 0,16]	0,48 [0,34; 0,62]	0,09 [0,03; 0,28]	< 0,0001
<b>Subgruppenanalyse "Geografische Region": I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,512</b>								
Nordamerika	34	18 (52,9)	35	4 (11,4)	0,11 [0,03; 0,40]	0,42 [0,22; 0,61]	0,22 [0,08; 0,57]	0,0021
Europa	19	7 (36,8)	18	0	0,05 [0,00; 0,86]	0,37 [0,14; 0,59]	0,07 [0,00; 1,15]	0,0623
Andere	37	21 (37)	39	2 (5,1)	0,04 [0,01; 0,20]	0,52 [0,34; 0,69]	0,09 [0,02; 0,36]	0,0006
<b>Subgruppenanalyse "HU-Behandlung zum Studienbeginn": I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,351</b>								
Ja	58	32 (55,5)	58	3 (5,2)	0,04 [0,01; 0,16]	0,50 [0,36; 0,64]	0,09 [0,03; 0,29]	0,0001
Nein	32	14 (43,8)	34	3 (8,8)	0,12 [0,03; 0,49]	0,35 [0,15; 0,55]	0,20 [0,06; 0,64]	0,0063
<b>Subgruppenanalyse "VOC-Vorgeschichte I": I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,442</b>								
1 VOC	35	21 (60,0)	39	2 (5,1)	0,04 [0,01; 0,17]	0,55 [0,37; 0,73]	0,09 [0,02; 0,34]	0,0005
> 1 VOC	55	25 (45,5)	53	4 (7,5)	0,10 [0,03; 0,31]	0,38 [0,23; 0,53]	0,17 [0,06; 0,45]	0,0004
Hinweis: Die Auswertung der Subgruppen nach Hb-Ausgangswert entfällt, da bei weniger als zehn Patienten pro Subgruppe diese nicht erforderlich ist (34). Ergebnisse sind im CSR der Studie in Tabelle 14.2.25.1 zu finden. Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; ITT: Intention-to-treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise Quellen: (10, 52)								

In der Studie HOPE zeigte sich für die Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung des Hb-Wertes nach 24 Wochen zugunsten von Voxelotor. Die Hb-Ansprechrates nach 24 Wochen, gemessen an einem Anstieg von > 1 g/dL, wurde in der Voxelotor-Gruppe von 46 Patienten (51,1 %) im Vergleich zu sechs Patienten (6,5 %) in der Placebo-Gruppe erreicht. Das RR liegt bei 0,13 (95 %-KI: 0,06; 0,28) mit einem p-Wert von < 0,0001. Die Wahrscheinlichkeit, eine Verbesserung des Hb-Wertes um > 1 g/dL zu erreichen, ist somit für mit Voxelotor behandelte Patienten um 87 % höher als für mit Placebo behandelte Patienten (Tabelle 4-44).

Für alle Subgruppen lässt sich eine Effektmodifikation ausschließen. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor, der Interaktionsterm (I<sup>2</sup>) liegt bei allen Subgruppen bei 0 % und die p-Werte sind nicht statistisch signifikant. Es kann von einer Homogenität der Studienpopulation ausgegangen werden (Tabelle 4-44).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen“ – ergänzende Analysen der Gruppen 1, 2a und 2b

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Gruppe 1 und 2a	53	29 (54,7)	51	3 (5,9)	0,05 [0,01; 0,19]	0,49 [0,34; 0,64]	0,11 [0,03; 0,33]	0,0001
Gruppe 2b	37	17 (45,9)	41	3 (7,3)	0,09 [0,02; 0,36]	0,39 [0,21; 0,57]	0,16 [0,05; 0,50]	0,0016
Gruppe 1	21	9 (42,9)	21	3 (14,3)	0,22 [0,05; 0,99]	0,29 [0,03; 0,54]	0,33 [0,10; 1,06]	0,0630
Gruppe 2a	32	20 (62,5)	30	0	0,01 [0,00; 0,18]	0,63 [0,45; 0,80]	0,03 [0,00; 0,41]	0,0096

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; ITT: Intention-to-treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko  
Quelle: (10), Tabellen 14.2.1.3.A, 14.2.1.3.B; (52)

Die statistisch signifikanten und konsistenten Behandlungseffekte zur Verbesserung des Hb-Wertes von > 1 g/dL der kombinierten Gruppen 1 und 2a, Gruppe 2b allein und 2a bestätigten die Ergebnisse der primären Analysepopulation, die sich aus Patienten der Gruppen 1, 2a und 2b zusammensetzte. Die Wahrscheinlichkeit für Patienten in der Voxelotor-Gruppe, bei Kombination der Gruppen 1 und 2a, eine Verbesserung der Hb-Ansprechrates um > 1 g/dL nach 24 Wochen zu erreichen war um 89 % (RR: 0,11) höher als für Patienten aus der Placebo-Gruppe. Für Patienten in Gruppe 2b lag diese Wahrscheinlichkeit bei 84 % (RR: 0,16) und in Gruppe 2a bei 97 % (RR: 0,03). Auch für die kleinere Gruppe 1 zeigte sich ein numerischer Vorteil gegenüber Placebo, dieser ist jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen“ aus RCT mit Voxelotor – Sensitivitätsanalysen

Analyse [Analyse- population]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Sensitivitätsanalyse "Adjustiert für Erythrozyten-Transfusionen mit 12-Wochen-Regel"</b>								
Sensitivitäts- analyse, ITT	90	44 (48,9)	92	5 (5,4)	0,06 [0,02; 0,16]	0,43 [0,32; 0,55]	0,11 [0,05; 0,27]	< 0,0001
<b>"Per-Protocol-Analyse"</b>								
Sensitivitäts- analyse, PP	75	44 (58,7)	77	8 (10,4)	0,08 [0,03; 0,19]	0,48 [0,35; 0,61]	0,18 [0,09; 0,35]	< 0,0001

Analyse [Analyse- population]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PP: Per-Protocoll; RR: Relatives Risiko								
Quelle: (10), Tabelle 14.2.1.4, Tabelle 14.2.1.5								

Die Sensitivitätsanalyse der Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen adjustiert um Erythrozyten-Transfusionen nach der 12-Wochen-Regel bestätigte die Ergebnisse der ITT-Population. Das RR lag bei 0,11 (95 %-KI: 0,05; 0,27,  $p < 0,0001$ ) und somit die Wahrscheinlichkeit, für mit Voxelotor behandelte Patienten um 89 % über der für mit Placebo behandelten Patienten, eine Verbesserung des Hb-Wertes von > 1 g/dL zu erreichen (Tabelle 4-46).

Eine weitere Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Per-Protocol-Population, die nur Patienten einschloss, die die 24 Wochen der Studienmedikation abgeschlossen und nach der Randomisierung keine HU-Behandlung begonnen hatten. Diese erfolgte auf Grundlage der beobachteten Daten ohne Imputation (d. h. unter Verwendung der Hb-Ergebnisse, wie sie nach der Erythrozyten-Transfusion beobachtet wurden). 58,7 % (44/75) der Patienten in der Voxelotor-Gruppe erreichten einen Anstieg > 1 g/dL des Hb-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24, verglichen mit 10,4 % (8/77) der Patienten in der Placebo-Gruppe (RR: 0,18; 95 %-KI: 0,09; 0,35;  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-46). Auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse mit der mITT-Analysepopulation bestätigten die Ergebnisse der ITT-Population (Anhang 4-G).

Alle ergänzenden und Sensitivitätsanalysen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse und bestätigen die Ergebnisse und die Robustheit der Ergebnisse aus den Hauptanalysen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Änderung“ bis Woche 72

Analyse- population, Analyse- zeitpunkt	Voxelotor (N = 90)				Placebo (N = 92)				Voxelotor vs. Placebo
	n (%) <sup>a</sup>	MW BL (SD) <sup>b</sup>	n (%)	LS-MW Änderung (SE)	n (%) <sup>a</sup>	MW BL (SD) <sup>b</sup>	n (%)	LS-MW Änderung (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]
ITT, Woche 24	88 (97,8)	8,6 (1,10)	73 (81,1)	1,13 (0,13)	91 (98,9)	8,6 (1,06)	72 (78,3)	-0,10 (0,13)	1,23 [0,86; 1,60] < 0,001 1,03 [0,68; 1,38]
ITT, Woche 48	88 (97,8)	8,6 (1,10)	62 (68,9)	1,14 (0,14)	91 (98,9)	8,6 (1,06)	64 (69,6)	0,11 (0,14)	1,03 [0,65; 1,41] < 0,001 0,93 [0,56; 1,30]

Analysepopulation, Analysezeitpunkt	Voxelotor (N = 90)				Placebo (N = 92)				Voxelotor vs. Placebo
	n (%) <sup>a</sup>	MW BL (SD) <sup>b</sup>	n (%)	LS-MW Änderung (SE)	n (%) <sup>a</sup>	MW BL (SD) <sup>b</sup>	n (%)	LS-MW Änderung (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]
ITT, Woche 72	88 (97,8)	8,6 (1,10)	57 (63,3)	1,02 (0,15)	91 (98,9)	8,6 (1,06)	57 (62,0)	0,02 (0,15)	0,99 [0,58; 1,41] < 0,001 0,92 [0,53; 1,30]
Abkürzungen: BL: Ausgangswert (baseline); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Lactatdehydrogenase; LS: Least squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler a: Anzahl der Patienten, die in das MMRM Modell eingeschlossen wurden. b: Berechnung basiert auf Anzahl der Patienten der ITT-Population (Voxelotor: N = 90, Placebo: N = 92). Quellen: (10, 52), CSR Tabellen 14.2.2.1, 14.2.3.1									

In der ITT-Population waren die mittleren Hb-Werte bei Studienbeginn mit 8,6 g/dL (SD: 1,06 bis 1,10) in den Behandlungsgruppen gleich. Im Durchschnitt wurde in der Voxelotor-Gruppe bis zur 24. Woche ein Anstieg des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt betrug die LS-MW Änderung gegenüber dem Ausgangswert 1,13 g/dL (SE: 0,13) in der Voxelotor-Gruppe. In der Placebo-Gruppe wurde bis zur 24. Woche eine leichte Abnahme des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt betrug der LS-MW Änderung gegenüber dem Ausgangswert -0,10 g/dL (SE: 0,13). In Woche 24 betrug der Unterschied zwischen Voxelotor und Placebo 1,23 g/dL (95 %-KI: 0,86; 1,60) und war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-47).

In der Voxelotor-Gruppe wurde bis Woche 72 ein Anstieg des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. In der Placebogruppe wurde im Laufe der Zeit nur eine geringe bis keine Veränderung des durchschnittlichen Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. In Woche 48 betrug die LS-MW Änderung gegenüber dem Ausgangswert 1,14 g/dL (SE: 0,14) in der Voxelotor-Gruppe und 0,11 g/dL (SE: 0,14) in der Placebo-Gruppe. In Woche 72 betrug die mittlere LS-MW Änderung gegenüber dem Ausgangswert 1,02 g/dL (SE: 0,15) in der Voxelotor-Gruppe und 0,02 g/dL (0,15) in der Placebo-Gruppe. Unterschiede in der LS-MWD des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert zwischen der Voxelotor-Gruppe und der Placebo-Gruppe wurden bis Woche 72 beobachtet. Die Effekte waren zu allen Messzeitpunkten statistisch signifikant (alle  $p < 0,001$ ). In Woche 48 betrug der Unterschied zwischen Voxelotor und Placebo 1,03 g/dL (95 %-KI: 0,65; 1,41;  $p < 0,001$ ). In Woche 72 betrug der Unterschied zwischen Voxelotor und Placebo 0,99 g/dL (95 %-KI: 0,58; 1,41;  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Änderung des Hb-Wertes nach 24 Wochen aus Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor

Endpunkt [Analyse- population]	Voxelotor (N = 15)				
	Patienten mit Ereignis BL n (%)	MW BL (SD)	Patienten mit Ereignis EOT n (%)	MW EOT (SD)	% Veränderung gegenüber BL MW (SD) [Min; Max]
EE	15 (100)	8,7 (0,99)	12 (80,0)	8,8 (1,08)	2,8 (12,47) [-19,3; 23,3]

Abkürzungen: BL: Ausgangswert (baseline); EE: Efficacy-evaluable-Population; EOT: End of treatment (Woche 24); g/dL: Gramm pro Deziliter; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung  
Quelle: (8), Tabelle 14.2.1.1.b

In Woche 24 zeigte sich in der supportiven Studie GBT440-007 (Part B) ein Anstieg des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert von durchschnittlich 2,8 % (SD: 12,47) (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ aus Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor

Endpunkt [Analysepopulation, Analysezeitpunkt]	Voxelotor (N = 15)	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Hb-Responder n (%)
EE, Woche 24	12 (80,0)	3 (25,0)
EE, Wochen 20 und 24 Mittelwert	12 (80,0)	5 (41,7)

Abkürzungen: EE: Efficacy-Evaluable-Population; g/dL: Gramm pro Deziliter; MW: Mittelwert  
Quelle: (8), Tabelle 14.2.1.2.b

In Tabelle 4-49 sind die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einer Veränderung des Hb-Wertes > 1 g/dL gegenüber dem Ausgangswert (Hb-Responder) in Woche 24 zusammengefasst. In Woche 24 betrug die Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) 25,0 % (3/12 Patienten). Eine Analyse der Mittelwerte aus Woche 20 und 24 ergab eine Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) von 41,7 % (5/12 Patienten).

Zusammenfassend war der primäre Endpunkt in der pivotalen Studie HOPE statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten von Voxelotor. Die Ergebnisse der supportiven Studie GBT440-007 (Part B) bestätigten dies. Daten aus dem Versorgungsalltag zeigen, dass mit einer Voxelotor-Behandlung auch im Versorgungsalltag statistisch signifikante, positive Effekte auf die Änderung des Hb-Wertes um  $\geq 1$  g/dL erzielt werden können. In der Studie zeigten die Patienten mit verfügbaren Hb-Daten eine statistisch signifikante Verbesserung des Hb-Wertes von 7,8 g/dL (95 %-KI: 7,5; 8,2) auf 8,9 g/dL (95 %-KI: 8,5; 9,4),  $p < 0,001$ . 60,8 % dieser Patienten (n = 45) zeigten zu jedem Zeitpunkt einen Hb-Anstieg von  $\geq 1$  g/dL und 41,9 % (n = 31) zu jedem Zeitpunkt einen Anstieg von > 2 g/dL (17).

#### 4.4.2.6.2.2 Endpunkt „Hämolyse“

In Tabelle 4-50 wird die Operationalisierung des Endpunkts Hämolyse beschrieben. In Tabelle 4-51 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-52 die Ergebnisse der Studie HOPE und in Tabelle 4-53 die Ergebnisse der Studie GBT440-007 (Part B) zusammengefasst.

Tabelle 4-50: Operationalisierung für den Endpunkt Hämolyse

Studie	Operationalisierung
Studie HOPE	<p><b>Klinische Relevanz</b></p> <p>Der Endpunkt ist klinisch relevant, da das Ausmaß der Hämolyse ein wichtiges Maß für die Schwere der hämolytischen Anämie ist. Die European Medicines Agency (EMA) stellte heraus, dass Voxelotor nach 72 Behandlungswochen einen Rückgang der unkonjugierten/indirekten Bilirubinwerte um mehr als 20 % und eine Verringerung der Retikulozyten um 7,6 % zeigte. Sie stufte die reduzierte Zerstörung der Erythrozyten als einen wichtigen Vorteil der Voxelotor-Behandlung ein (28). Durch die Hämolyse kommt es als Reaktion auf die Freisetzung intrazellulärer Bestandteile der Erythrozyten, einschließlich freien Hämoglobins und Häms ins Plasma, zu einer Dysfunktion des Gefäßendothels und zu inflammatorischen Prozessen. Letztere fördern durch die Ausbildung von Adhäsionsmolekülen auch die Vasookklusion (12, 53). Die Hämolyse und ihre Folgeerscheinungen halten auch bei einer nur gering ausgeprägten Krankheitsaktivität an und führen zu einem schleichenden Fortschreiten der Organschäden (54)</p> <p><b>Definition</b></p> <p>Hämolyse bedeutet den verfrühten Zerfall von Erythrozyten durch Zerstören der Zellmembran unter Freisetzung der intrazellulären Bestandteile. Marker für die Hämolyse sind unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, Retikulozyten und Laktatdehydrogenase (12, 53).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Im Rahmen der Hämolyse diagnostik wurden die Messwerte unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, die absolute sowie prozentuale Retikulozytenanzahl und LDH erfasst.</p> <p>Die prozentuale Veränderung des unkonjugierten/indirekten Bilirubins, der absoluten und prozentualen Retikulozyten und der LDH vom Ausgangswert zu Woche 24 wurde mit einem MMRM-Modell analysiert und in tabellarischer und grafischer Form (Anhang 4-G) gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24 zusammengefasst.</p> <p>Zusätzlich wurden die absoluten und prozentualen Veränderungen vom Ausgangswert bis Woche 24, 48 und 72 durch eine tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p>Wenn einer der berichteten Labormesswerte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze oder oberhalb der oberen Bestimmungsgrenze lag, wurde der numerische Grenzwert in der MMRM-Modellierung und der Tabellierung der deskriptiven Statistik verwendet (7).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlende Daten aufgrund des Ausscheidens von Patienten: Bei der primären Analyse für diesen Endpunkt nach MMRM wurde von fehlenden Daten nach dem Zufallsprinzip (Missing at random [MAR]) ausgegangen und es erfolgte keine Imputation.</li> <li>• Patienten, die nach der Randomisierung eine HU-Behandlung anfangen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Daher wurden in dieser Analyse nur Auswertungen vor Beginn der HU-Behandlung verwendet.</li> <li>• Fehlende Hämolyse-Daten in Woche 24 aufgrund von VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierung: Für die primäre Analyse der Hämolyse-Messwerte nach MMRM wurde von fehlenden Daten nach dem Zufallsprinzip (MAR) ausgegangen, und es erfolgte keine Imputation. Für die Sensitivitätsanalyse war die Imputationsregel, dass für fehlende Auswertungen aufgrund von VOC oder VOC-bedingten Hospitalisierungen die Hämolyse-</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Messung von der letzten Untersuchung zugewiesen wurde, die vor dem Beginn der VOC oder der VOC-bedingten Hospitalisierungen (einschließlich Screening und Tag 1) stattfand.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erythrozyten-Transfusionen: Unabhängig davon, ob Daten fehlten, wurden die Hämolyse-Laborergebnisse nach der Transfusion durch Zuweisung der Hämolyse-Messwerte der letzten Auswertung vor der Transfusion (einschließlich Screening und Tag 1) berechnet. Alle Hämolyse-Laborergebnisse, die am Transfusionsdatum begannen und acht Wochen danach endeten, wurden für die MMRM-Analyse der Endpunkte zur Änderung der Hämolyse und die Bewertung der Hämolyse-Reduktion in Woche 24 imputiert. Alle Hämolyse-Laborergebnisse, die am Transfusionsdatum begannen und 12 Wochen später endeten, wurden für die entsprechende Sensitivitätsanalyse imputiert. Die Imputation für den Hb-Wert wurde in gleicher Weise auf alle Hämolysemessungen für die Analysen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert angewandt (7).</li> </ul> <p><b>Hauptanalyse</b> Änderung der Hämolyse</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b> Analysen zur Sensitivität wurden für die Endpunkte im Rahmen der Imputation von fehlenden Werten aufgrund von VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierungen und Erythrozyten-Transfusionen durchgeführt (siehe Umgang mit fehlenden Daten).</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b> Altersgruppe, Geschlecht, Abstammung, geografische Region, HU-Behandlung zum Studienbeginn, VOC-Vorgeschichte I (10).</p>
Studie GBT440-007 (Part B)	Die Operationalisierungen des Endpunktes entsprechen denen der Studie HOPE. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen, ergänzende Analysen oder Subgruppenanalysen durchgeführt. Für den Endpunkt wurde keine Imputation durchgeführt (9).

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Hämolyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie HOPE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie GBT440-007 (Part B)	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend

Für den Endpunkt Hämolyse lag in der Studie HOPE eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt für HOPE als niedrig eingeschätzt. Studie GBT440-007 (Part B) wurde unverblindet durchgeführt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämolyse“ – prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 72

Endpunkt [Analyse- population, Analyse- zeitpunkt]	Voxelotor (N = 90)				Placebo (N = 92)				Voxelotor vs. Placebo
	n (%) <sup>a</sup>	MW BL (SD) <sup>b</sup>	n (%)	LS-MW % Änderung (SE)	n (%) <sup>a</sup>	MW BL (SD) <sup>b</sup>	n (%)	LS-MW % Änderung (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
<b>Unkonjugiertes/Indirektes Bilirubin</b>									
ITT, Woche 24	85 (94,4)	45,3 (44,29)	68 (75,6)	-29,1 (3,46)	85 (92,4)	50,3 (43,19)	65 (70,7)	-2,8 (3,51)	-26,4 [-36,1; -16,6] < 0,001
ITT, Woche 48	85 (94,4)	45,3 (44,29)	56 (62,2)	-26,2 (4,04)	85 (92,4)	50,3 (43,19)	57 (62,0)	3,4 (4,02)	-29,6 [-40,9; -18,4] < 0,001
ITT, Woche 72	85 (94,4)	45,3 (44,29)	53 (58,9)	-23,9 (4,86)	85 (92,4)	50,3 (43,19)	52 (56,5)	2,7 (4,89)	-26,6 [-40,2; -12,9] < 0,001
<b>Retikulozyten (%)</b>									
ITT, Woche 24	88 (97,8)	10,5 (4,97)	73 (81,1)	-18,0 (4,70)	91 (98,9)	11,0 (4,85)	70 (76,1)	6,8 (4,73)	-24,8 [-37,9; -11,6] < 0,001
ITT, Woche 48	88 (97,8)	10,5 (4,97)	60 (66,7)	-3,6 (5,80)	91 (98,9)	11,0 (4,85)	63 (68,5)	1,8 (5,70)	-5,4 [-21,4; 10,6] 0,5070
ITT, Woche 72	88 (97,8)	10,5 (4,97)	57 (63,3)	-7,6 (5,52)	91 (98,9)	11,0 (4,85)	57 (62,0)	11,0 (5,47)	-18,6 [-33,9; -3,3] 0,0170
<b>Retikulozyten (absolut)</b>									
ITT, Woche 24	88 (97,8)	299,0 (123,44)	73 (81,1)	-6,4 (5,17)	91 (98,9)	318,3 (130,27)	70 (76,1)	4,7 (5,19)	-11,0 [-25,4; 3,4] 0,1340
ITT, Woche 48	88 (97,8)	299,0 (123,44)	59 (65,6)	10,0 (6,32)	91 (98,9)	318,3 (130,27)	63 (68,5)	0,8 (6,20)	9,2 [-8,2; 26,6] 0,2990
ITT, Woche 72	88 (97,8)	299,0 (123,44)	57 (63,3)	3,4 (6,36)	91 (98,9)	318,3 (130,27)	57 (62,0)	9,1 (6,30)	-5,8 [-23,4; 11,9] 0,5210
<b>LDH</b>									
ITT, Woche 24	88 (97,8)	385,1 (150,61)	73 (81,1)	-4,6 (3,69)	87 (94,6)	439,2 (188,70)	70 (76,1)	3,0 (3,75)	-7,5 [-17,9; 2,8] 0,1540

Endpunkt [Analyse- population, Analyse- zeitpunkt]	Voxelotor (N = 90)				Placebo (N = 92)				Voxelotor vs. Placebo
	n (%) <sup>a</sup>	MW BL (SD) <sup>b</sup>	n (%)	LS-MW % Änderung (SE)	n (%) <sup>a</sup>	MW BL (SD) <sup>b</sup>	n (%)	LS-MW % Änderung (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert
ITT, Woche 48	88 (97,8)	385,1 (150,61)	61 (67,8)	-4,8 (2,77)	87 (94,6)	439,2 (188,70)	63 (68,5)	2,1 (2,73)	-6,8 [-14,5; 0,9] 0,0810
ITT, Woche 72	88 (97,8)	385,1 (150,61)	56 (62,2)	-1,1 (3,24)	87 (94,6)	439,2 (188,70)	58 (63,0)	3,8 (3,19)	-4,8 [-13,8; 4,1] 0,2890

Abkürzungen: BL: Ausgangswert (baseline); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: L-Lactatdehydrogenase; LS: Least squares; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

a: Anzahl der Patienten, die in das MMRM Modell eingeschlossen wurden.

B: Berechnung basiert auf Anzahl der Patienten der ITT-Population (Voxelotor: N = 90, Placebo: N = 92).

Quelle: (10), Tabellen 14.2.4.2, 14.2.5.2, 14.2.6.2 und 14.2.7.2.

In der zulassungsrelevanten Studie HOPE zeigte sich konsistent mit der Verbesserung des Hb-Wertes auch eine Reduktion der Hämolyse anhand der Messwerte unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, absolute Retikulozyten, Retikulozyten (%) und LDH. Die Unterschiede zwischen der Voxelotor- und der Placebo-Gruppe waren in Woche 24 statistisch signifikant für unkonjugiertes/indirektes Bilirubin (-26,4 %;  $p < 0,001$ ) und Retikulozyten (%) (-24,8 %;  $p < 0,001$ ). Die Unterschiede zwischen der Voxelotor- und der Placebo-Gruppe blieben bis Woche 72 sowohl beim unkonjugierten/indirekten Bilirubin (-26,6 %;  $p < 0,001$ ) als auch für die Retikulozyten (%) (-18,6 %;  $p = 0,0170$ ) weiterhin statistisch signifikant zum Vorteil von Voxelotor. Auch in der Reduktion der absoluten Retikulozyten und LDH zeigten sich bis Woche 72 numerische Vorteile zugunsten von Voxelotor (Tabelle 4-52).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Hämolyse“ aus Studie GBT440-007 (Part B) mit Voxelotor – prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

Endpunkt [Analyse- population]	Voxelotor (N = 15)				
	n (%)	Median MW BL (SD)	n (%)	Median MW EOT (SD)	% Veränderung gegenüber BL Median MW (SD) [Min; Max]
<b>Unkonjugiertes/Indirektes Bilirubin</b>					
EE	15 (100)	1,4 2,1 (1,77)	12 (80,0)	1,2 1,3 (0,62)	-42,8 -32,1 (31,53) [-73,6; 24,1]
<b>Retikulozyten (%)</b>					

Endpunkt [Analyse- population]	Voxelotor (N = 15)				
	n (%)	Median MW BL (SD)	n (%)	Median MW EOT (SD)	% Veränderung gegenüber BL Median MW (SD) [Min; Max]
EE	15 (100)	8,9 9,8 (4,68)	12 (80,0)	8,1 8,7 (1,99)	-17,4 1,5 (43,18) [-43,2; 80,1]
<b>LDH</b>					
EE	15 (100)	446,0 534,7 (247,86)	12 (80,0)	445,5 495,3 (222,93)	-5,8 -1,9 (14,59) [-23,1; 21,3]
Abkürzungen: BL: Ausgangswert (baseline); EE: Efficacy-Evaluable-Population; EOT: End of treatment (Woche 24); LDH: L-Lactatdehydrogenase; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SD: Standardabweichung Quelle: (8), Tabelle 14.2.1.1.b					

Die supportive Studie GBT440-007 (Part B) bestätigte die Ergebnisse von HOPE in Bezug auf die Reduktion der Hämolyse (Retikulozyten (%), unkonjugiertes/indirektes Bilirubin und LDH) in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert. Die Veränderung des Hb-Wertes und die Reduktion der Hämolyse gegenüber dem Ausgangswert wurden bis Woche 24 dargestellt. Eine anhaltende mediane Reduktion der Hämolyse wurde bis zu Woche 24 beobachtet. Es zeigte sich eine mediane Reduktion des unkonjugierten/indirekten Bilirubins um 42,8 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Retikulozyten (%) und LDH reduzierten sich im Median um 17,4 % bzw. 5,8 % (Tabelle 4-53).

Zusammenfassend zeigten sich in der zulassungsrelevanten Studie HOPE statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse in der Reduktion der Hämolyse zugunsten von Voxelotor, die durch Ergebnisse der supportiven Studie GBT440-007 (Part B) bestätigt wurden.

#### 4.4.2.6.2.3 Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen („Zeit bis zur ersten VOC“ und „VOC-Inzidenzrate“)

In Tabelle 4-54 wird die Operationalisierung der Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen („Zeit bis zur ersten VOC“ und „VOC-Inzidenzrate“) beschrieben. In Tabelle 4-55 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-56 werden die Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten VOC“ der Haupt- und Subgruppenanalysen zusammengefasst und in Tabelle 4-57 die Ergebnisse zur „VOC-Inzidenzrate“. Sensitivitätsanalysen auf Basis der mITT Population finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkten zu vasookklusiven Schmerzkrisen

Studie	Operationalisierung
Studie	Patientenrelevanz und klinische Relevanz

Studie	Operationalisierung
HOPE	<p>Der G-BA erachtet vasoookklusive Schmerzkrisen in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant (29). VOC sind eine häufige auftretende anfallsweise Komplikation bei Sichelzellerkrankung (12). Während dieser Schmerzepisoden kommt es zur Schädigung des minderdurchbluteten Gewebes sowie ischämischen Reperfusionsschäden. Hiervon können alle Gewebe betroffen sein (48, 54). Die hohe Morbidität von Patienten mit Sichelzellerkrankung beruht unter anderem auf den Folgen der VOC (12, 48).</p> <p><b>Definition</b></p> <p>In der Studie war das Auftreten einer VOC definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATS oder akute Schmerzkrise</li> <li>• Moderate oder starke Schmerzen, die länger als zwei Stunden andauerten</li> <li>• Keine andere Schmerzursache als ein vasoookklusives Ereignis</li> <li>• Notwendigkeit einer oralen bzw. parenteralen Behandlung mit Opioiden, Ketorolac oder anderen Analgetika, die von einer medizinischen Fachkraft verschrieben oder angewiesen wurden und</li> <li>• Verpflichtende Dokumentation in der Patientenakte, dass der Patient von einem Arzt gesehen wurde. Alternativ kontaktierte der Patient den Arzt innerhalb eines Werktags nach dem Ereignis (6).</li> </ul> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Die Anzahl der VOC-Ereignisse wurde anhand eines negativen Binomialmodells mit der unabhängigen Variablen der Behandlungsgruppe modelliert und um die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren adjustiert. Zusätzliche Risikofaktoren, einschließlich der Anzahl der VOC-Ereignisse in den 12 Monaten vor der Randomisierung wurden ebenfalls untersucht.</p> <p>Die Mean Cumulative Function von VOC-Ereignissen wurde mit Hilfe von Analysemethoden für wiederkehrende Ereignisse dargestellt (Anhang 4-G).</p> <p>Die VOC-Inzidenzrate wurde für jede Behandlungsgruppe pro Jahr zusammengefasst.</p> <p>Diese Analysen wurden in einer Follow-up-Analyse wiederholt, wenn alle Patienten 72 Wochen der Studienteilnahme erreicht oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten VOC (in Wochen) während der Studie war definiert als:</p> $(\text{Datum der ersten VOC in der Studie} - \text{Datum der Randomisierung} + 1) / 7.$ <p>Patienten, die keine VOC hatten, wurden am Ende der Studie zensiert.</p> <p>Der Endpunkt wurde mit der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst (Anhang 4-G).</p> <p>Die Ereignisraten wurden zu bestimmten Zeitpunkten geschätzt, z. B. Woche 12, Woche 24, Woche 48 (7).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Bei den Analysen der Endpunkte wurden keine Anpassungen aufgrund fehlender Daten vorgenommen.</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten VOC</li> <li>• VOC-Inzidenzrate</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Der Endpunkt wurde zusätzlich auf Basis der mITT Analysepopulation ausgewertet (Anhang 4-G). Es erfolgte eine Subgruppenanalyse für die VOC-Inzidenzrate für Patienten, die eine Vorgeschichte von zwei oder mehr VOC vor Studienbeginn vorwiesen (6).</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Altersgruppe, Geschlecht, Abstammung, geografische Region, HU-Behandlung zum Studienbeginn, VOC-Vorgeschichte I, VOC-Vorgeschichte II, Hb-Ausgangswert, Sichelzellerkrankung Genotyp und Opioid-Behandlung zum Studienbeginn (10).</p>

Studie	Operationalisierung
Studie GBT440-007 (Part B)	Der Endpunkt wurde in der Studie GBT440-007 (Part B) nicht erhoben.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen in RCT mit Voxelotor

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie HOPE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für die Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen lag in der Studie HOPE eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt für HOPE als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „Zeit bis zur ersten VOC“

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtpopulation	90	63 (70,0)	12,4 [9,3; 20,1]	92	71 (77,2)	11,6 [8,0; 18,4]	0,86 [0,62; 1,21]	0,4020
<b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,166</b>								
12 - < 18 Jahre	14	9 (64,3)	13,1 [5,9; NE]	17	13 (76,5)	8,0 [3,9; 18,4]	0,53 [0,22; 1,28]	0,1580
18 - 65 Jahre	76	54 (71,1)	12,3 [7,9; 20,0]	75	58 (77,3)	11,7 [8,3; 26,3]	0,96 [0,66; 1,39]	0,8130
<b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,166</b>								
Männlich	32	22 (68,8)	13,1 [9,3; 47,6]	42	33 (78,6)	10,0 [6,9; 32,0]	0,79 [0,46; 1,37]	0,4070
Weiblich	58	41 (70,7)	12,3 [7,0; 22,0]	50	38 (76,0)	11,7 [7,6; 26,3]	0,91 [0,58; 1,41]	0,6660
<b>Subgruppenanalyse „Abstammung“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,061</b>								

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Arabisch/Mittlerer Osten	20	10 (50,0)	70,3 [11,0; NE]	20	11 (55,0)	18,4 [6,0; NE]	0,80 [0,34; 1,88]	0,6050
Schwarz/ afroamerikanisch	59	48 (81,4)	10,0 [6,3; 14,0]	63	52 (82,5)	10,0 [6,9; 17,1]	1,02 [0,69; 1,52]	0,9090
<b>Subgruppenanalyse „Geografische Region“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,006</b>								
Nordamerika	34	26 (76,5)	10,0 [5,9; 15,7]	35	29 (82,9)	8,8 [4,0; 41,4]	0,88 [0,52; 1,50]	0,6430
Europa	19	11 (57,9)	22,0 [12,3; NE]	18	14 (77,8)	16,1 [8,0; 32,7]	0,67 [0,30; 1,47]	0,3180
Andere	37	26 (70,3)	11,7 [6,6; 28,9]	39	28 (71,8)	10,3 [6,3; 19,0]	0,96 [0,57; 1,65]	0,8950
<b>Subgruppenanalyse „HU-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,059</b>								
Ja	58	39 (67,2)	13,1 [9,3; 38,7]	58	39 (67,2)	12,6 [8,0; 41,4]	0,99 [0,63; 1,54]	0,9500
Nein	32	24 (75,0)	11,0 [5,7; 22,0]	34	32 (94,1)	9,3 [5,4; 16,1]	0,67 [0,39; 1,16]	0,1540
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte I“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,004</b>								
1 VOC	35	25 (71,4)	11,7 [6,6; 38,7]	39	29 (74,4)	10,3 [7,6; 32,7]	0,86 [0,50; 1,47]	0,5890
> 1 VOC	55	38 (69,1)	12,7 [7,1; 20,0]	53	42 (79,2)	11,6 [6,0; 26,3]	0,84 [0,54; 1,31]	0,4510
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte II“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,792</b>								
1 - 2 VOC	57	38 (66,7)	15,1 [11,0; 38,7]	58	43 (74,1)	12,6 [8,1; 32,7]	0,83 [0,54; 1,29]	0,4158
≥ 3	33	28 (82,4)	8,7 [4,1; 26,3]	34	25 (75,8)	7,9 [4,0; 14,0]	0,92 [0,53; 1,58]	0,7502
<b>Subgruppenanalyse „Sichelzellerkrankheit Genotyp“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,888</b>								
HbSS	61	47 (77,0)	12,0 [7,1; 15,7]	74	62 (83,8)	11,6 [8,0; 17,1]	0,95 [0,65; 1,39]	0,8042
HbSβ <sup>0</sup>	18	11 (61,1)	16,6 [4,0; NE]	11	6 (54,5)	9,4 [1,9; NE]	1,03 [0,38; 2,79]	0,9552
<b>Subgruppenanalyse „Opioid-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,868</b>								
Ja	59	45 (76,3)	11,7 [6,7; 15,7]	55	47 (85,5)	10,0 [6,9; 17,1]	0,86 [0,57; 1,30]	0,4854
Nein	31	18 (58,0)	20,0 [8,3; NE]	37	24 (64,9)	12,6 [6,3; 0,4]	0,81 [0,44; 1,49]	0,5001

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Abkürzungen: HbSS: Homozygote Sichelzellerkrankheit; HbS $\beta^0$ : HbS $\beta^0$ -Thalassämie; HR: Hazard Ratio; HU: Hydroxyurea; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar (not evaluable); VOC: Vasookklusive Schmerzkrise Quelle: (10)								

Für den Endpunkt zeigten sich für die Gesamtpopulation numerische Vorteile von Voxelotor gegenüber Placebo. Patienten, die mit Voxelotor behandelt wurden, hatten ein um 14 % (HR: 0,86; 95 %-KI: 0,62; 1,21) reduziertes Risiko für eine VOC. Die mediane Zeit bis zur ersten VOC lag in der Voxelotor-Gruppe bei 12,4 Wochen, in der Placebo-Gruppe bei 11,6 Wochen.

Für alle Subgruppen bis auf die Subgruppen geografische Region und VOC-Vorgeschichte I lässt sich eine Effektmodifikation ausschließen. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor, der Interaktionsterm (I<sup>2</sup>) liegt bei allen Subgruppen bei 0 % und die p-Werte sind nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-56).

Für die aufgeführten Merkmale geografische Region und VOC-Vorgeschichte I würde man aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten, statistisch signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Hinsichtlich dieser Subgruppenmerkmale zeigte sich nur bei diesem Endpunkt ein statistisch signifikanter p-Wert. In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch die geografische Region und VOC-Vorgeschichte I auf den dargestellten Endpunkt ausschließen. Es kann von einer Homogenität der Studienpopulation ausgegangen werden (Tabelle 4-56).

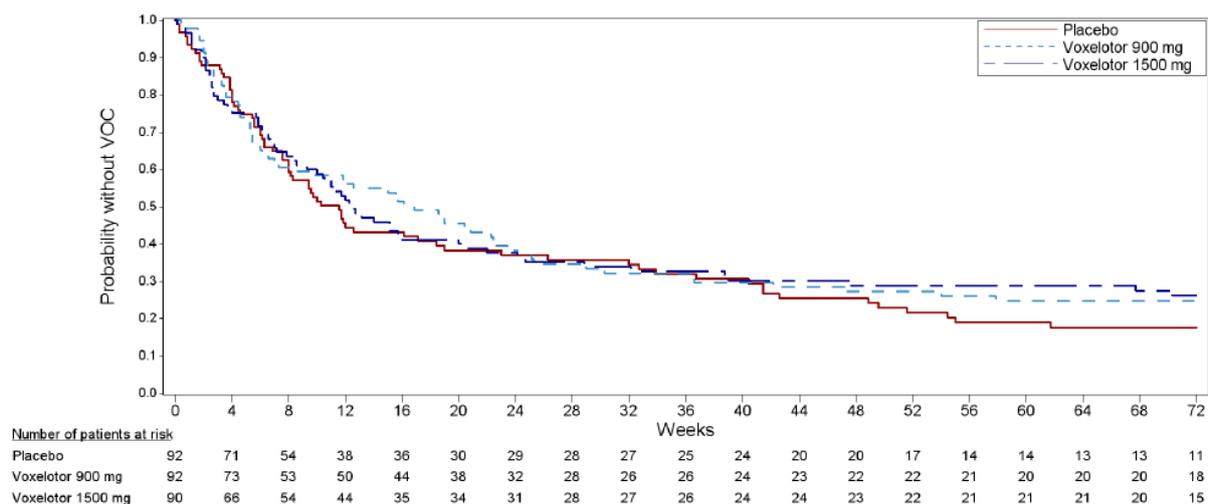


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für „Zeit bis zur ersten VOC“ – ITT-Population

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise; Quelle: (10), Abbildung 14.2.7

Abbildung 6 zeigt die Zeit bis zur ersten VOC über 72 Wochen über die Kaplan-Meier-Methode und bildet das reduzierte Risiko für eine VOC bei mit Voxelotor behandelten Patienten ab. Die positive Wirkung von Voxelotor gegenüber Placebo nimmt bei längerer Anwendung zu.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „VOC-Inzidenzrate“

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	adjustierte jährliche IR [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	adjustierte jährliche IR [95 %-KI]	IRR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtpopulation	90	63 (70,0)	2,41 [1,88; 3,10]	92	71 (77,2)	2,80 [2,20; 3,55]	0,86 [0,61; 1,22]	0,4040
<b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 38,7 %, p-Wert = 0,798</b>								
12 - < 18 Jahre	14	9 (64,3)	1,37 [0,78; 2,41]	17	13 (76,5)	2,57 [1,62; 4,1]	0,53 [0,26; 1,11]	0,0920
18 - 65 Jahre	76	54 (71,1)	2,8 [2,1; 3,73]	75	58 (77,3)	3,10 [2,34; 4,11]	0,90 [0,61; 1,35]	0,6150
<b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,322</b>								
Männlich	32	22 (68,8)	2,52 [1,65; 3,85]	42	33 (78,6)	2,74 [1,94; 3,88]	0,92 [0,53; 1,59]	0,7650
Weiblich	58	41 (70,7)	2,48 [1,79; 3,43]	50	38 (76,0)	3,14 [2,23; 4,42]	0,79 [0,49; 1,26]	0,3260
<b>Subgruppenanalyse „Abstammung“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,422</b>								
Arabisch/ Mittlerer Osten	20	10 (50,0)	0,86 [0,46; 1,59]	20	11 (55,0)	1,16 [0,67; 2,03]	0,74 [0,32; 1,68]	0,4690
Schwarz/ afroamerikanisch	59	48 (81,4)	3,41 [2,57; 4,52]	63	52 (82,5)	3,58 [2,74; 4,67]	0,95 [0,65; 1,41]	0,8070

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	adjustierte jährliche IR [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	adjustierte jährliche IR [95 %-KI]	IRR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Subgruppenanalyse „Geografische Region“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,185</b>								
Nordamerika	34	26 (76,5)	3,60 [2,43; 5,33]	35	29 (82,9)	4,39 [3,02; 6,39]	0,82 [0,48; 1,41]	0,4700
Europa	19	11 (57,9)	1,45 [0,79; 2,64]	18	14 (77,8)	2,06 [1,15; 3,68]	0,70 [0,31; 1,60]	0,4020
Andere	37	26 (70,3)	2,05 [1,41; 2,98]	39	28 (71,8)	2,15 [1,50; 3,09]	0,95 [0,57; 1,60]	0,8560
<b>Subgruppenanalyse „HU-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,251</b>								
Ja	58	39 (67,2)	2,08 [1,48; 2,94]	58	39 (67,2)	2,33 [1,68; 3,24]	0,89 [0,56; 1,44]	0,6410
Nein	32	24 (75,0)	3,58 [2,44; 5,26]	34	32 (94,1)	4,50 [3,14; 6,47]	0,80 [0,47; 1,35]	0,3950
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte I“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,141</b>								
1 VOC	35	25 (71,4)	2,00 [1,62; 2,50]	39	29 (74,4)	2,26 [1,57; 3,25]	0,89 [0,53; 1,50]	0,6520
> 1 VOC	55	38 (69,1)	2,89 [2,07; 4,05]	53	42 (79,2)	3,46 [2,50; 4,77]	0,84 [0,53; 1,33]	0,4520
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte II“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,670</b>								
1 - 2 VOC	57	38 (66,7)	1,76 [1,30; 2,39]	58	43 (74,1)	2,15 [1,60; 2,89]	0,82 [0,54; 1,25]	0,3570
≥ 3	33	28 (82,4)	3,57 [2,42; 5,28]	34	25 (75,8)	3,76 [2,61; 5,43]	0,95 [0,56; 1,62]	0,8510
<b>Subgruppenanalyse „Sichelzellkrankheit Genotyp“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,717</b>								
HBSS	61	47 (77,0)	2,54 [1,93; 3,35]	74	62 (83,8)	2,73 [2,13; 3,49]	0,93 [0,65; 1,35]	0,7090
HbSβ <sup>0</sup>	18	11 (61,1)	1,76 [0,89; 3,46]	11	6 (54,5)	1,51 [0,62; 3,66]	1,16 [0,37; 3,61]	0,7960
<b>Subgruppenanalyse „Opioid-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,750</b>								
Ja	59	45 (76,3)	3,03 [2,26; 4,05]	55	47 (85,5)	3,75 [2,82; 4,9]	0,81 [0,54; 1,21]	0,3010
Nein	31	18 (58,0)	1,43 [0,89; 2,30]	37	24 (64,9)	1,57 [1,03; 2,41]	0,91 [0,48; 1,72]	0,7760
Abkürzungen: HbSS: Homozygote Sichelzellkrankheit; HbSβ <sup>0</sup> : HbSβ <sup>0</sup> -Thalassämie; HU: Hydroxyurea; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; IR: Inzidenzrate; IRR: Inzidenzrate Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar (not evaluable); VOC: Vasookklusive Schmerzkrise Quellen: (10, 52)								

In der zulassungsrelevanten Studie HOPE zeigte sich über den 72-wöchigen Behandlungszeitraum ein numerischer Vorteil von Voxelotor in Bezug auf eine geringere



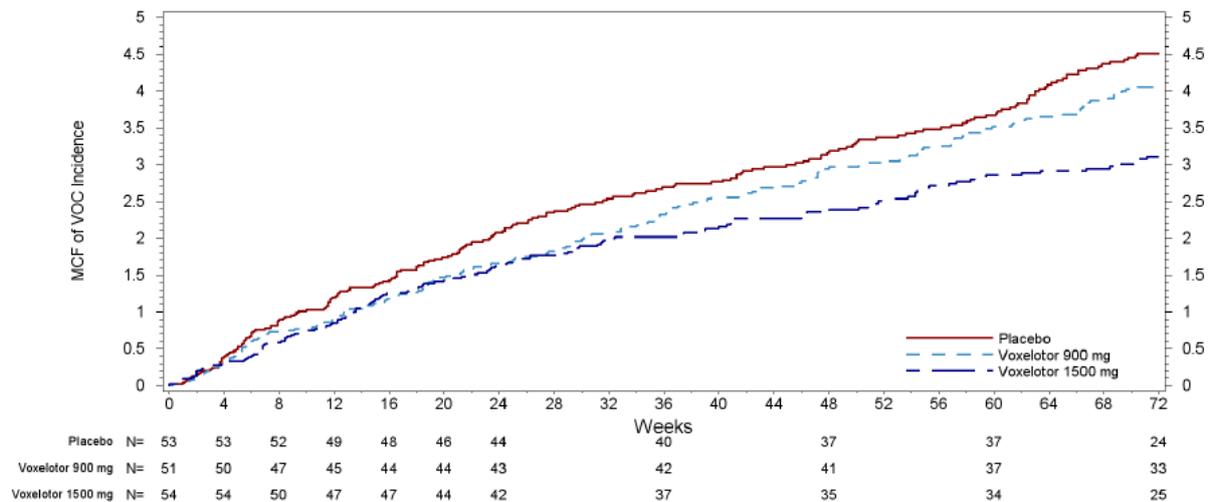


Abbildung 8: Mean Cumulative Function für „VOC-Inzidenzrate“ bis Woche 72, Subgruppenanalyse: VOC-Vorgeschichte II von  $\geq 2$  Ereignisse – mITT-Population

Abkürzungen: mITT: Modified Intention-to-treat; MCF: Mean Cumulative Function; VOC: Vasookklusive Schmerzkrisen; Quelle: (10), Abbildung 14.2.6.1.B

Abbildung 8 zeigt eine Subgruppenanalyse der VOC-Inzidenzrate bis Woche 72 von Patienten, die zwei oder mehr VOC vor Studienbeginn hatten. Voxelotor führt über den gesamten Behandlungszeitraum in beiden Dosierungen und dabei insbesondere in der 1.500 mg Dosierung zu einer niedrigeren VOC-Inzidenzrate als Placebo.

HOPE war nicht darauf gepowert, eine positive Wirkung von Voxelotor auf die Verringerung der vasookklusiven Schmerzkrisen (VOC) nachzuweisen. Dennoch zeigte HOPE einen numerischen, positiven Effekt von Voxelotor auf die VOC-Rate. Dies lässt ebenfalls auf eine bessere Blutrheologie schließen und steht im Einklang mit der Reduktion der Hämolyse-Marker (28, 54, 55).

Das pathophysiologische Erstereignis, das ursächlich für alle Symptome der Sichelzellerkrankheit verantwortlich ist, ist die Polymerisation krankhaft veränderter HbS-Moleküle. Zu den Symptomen zählt auch die Vasookklusion, eine Verstopfung kleinerer Blutgefäße, die zu einer Unterversorgung von Geweben mit Sauerstoff führt. Folge dieser Mikrozirkulationsstörungen können die Entstehung von Blutgerinnseln, Bluthochdruck und ischämische Ereignisse sowie Organinfarkte sein (15, 53, 54, 56, 57).

Daten aus einer umfangreichen RWE-Studie („Symphony Health claims database“) mit 2.695 Patienten mit Sichelzellerkrankheit ab 12 Jahren zeigten eine statistisch signifikante Verringerung von VOC (-22 %;  $p < 0,001$ ) sowie von Hospitalisierungen aufgrund von VOC (-32 %;  $p < 0,001$ ) nach Anwendung von Voxelotor. Die unter Alltagsbedingungen gezeigte Wirksamkeit spiegelt die in der Studie HOPE gezeigten Effekte auf die hämolytische Anämie und das Management der damit verbundenen Komplikationen wider (17).

#### 4.4.2.6.2.4 Endpunkte zu ATS oder Pneumonie („Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ und „ATS oder Pneumonie Inzidenzrate“)

In Tabelle 4-58 wird die Operationalisierung der Endpunkte „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ und „ATS oder Pneumonie Inzidenzrate“ beschrieben. In Tabelle 4-59 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-60 die Ergebnisse der Haupt- und Subgruppenanalysen für „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ und in Tabelle 4-61 entsprechend für „ATS oder Pneumonie“ zusammengefasst. Sensitivitätsanalysen auf Basis der mITT finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkten zu ATS oder Pneumonie

Studie	Operationalisierung
Studie HOPE	<p><b>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</b></p> <p>Der G-BA erachtet ATS oder Pneumonie in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant (29). Bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ist auch jede Pneumonie als ATS zu werten (48). Das ATS ist nach der akuten Schmerzkrise die häufigste Akutkomplikation der Sichelzellerkrankung (12, 48).</p> <p><b>Definition</b></p> <p>In der Studie wurden folgende Faktoren zur Diagnose eines ATS/einer Pneumonie herangezogen: Pulmonales Infiltrat auf einer Röntgenaufnahme der Brust, Fieber und/oder respiratorische Symptome (6).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Die Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie (in Wochen) während der Studie war definiert als: <math>(\text{Datum des ersten ATS oder Pneumonie in der Studie} - \text{Datum der Randomisierung} + 1) / 7</math>. Patienten, die kein ATS oder Pneumonie hatten, wurden am Ende der Studie zensiert. Der Endpunkt wurde grafisch mittels Kaplan-Meier-Methode dargestellt (Anhang 4-G). Die Ereignisraten wurden zu bestimmten Zeitpunkten geschätzt, z. B. Woche 12, Woche 24, Woche 48.</p> <p>Die Zeit bis zum ersten ATS wurde mit einem Cox-proportionalen Regressionsmodell analysiert. Das Modell enthält Terme für Behandlungsfaktoren und die stratifizierte Randomisierung (6).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Die Daten von Patienten, die die Studie abbrechen, werden zum Zeitpunkt ihres letzten Besuchs oder Kontakts mit der Einrichtung zensiert (6).</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie ATS oder Pneumonie Inzidenzrate</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Der Endpunkt wurde zusätzlich auf Basis der mITT-Analysepopulation ausgewertet.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Altersgruppe, Geschlecht, Abstammung, geografische Region, HU-Behandlung zum Studienbeginn, VOC-Vorgeschichte I, VOC-Vorgeschichte II, Sichelzellerkrankung Genotyp, Opioid-Behandlung zum Studienbeginn (10).</p>

Studie	Operationalisierung
Studie GBT440-007 (Part B)	Der Endpunkt wurde in der Studie GBT440-007 (Part B) nicht erhoben.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ in RCT mit Voxelotor

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie HOPE	Niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ lag in der Studie HOPE eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt für HOPE als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtpopulation	90	15 (16,7)	NR	92	14 (15,2)	NR	1,13 [0,54; 2,33]	0,7500
<b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,571</b>								
12 - < 18 Jahre	14	1 (7,1)	NR	17	2 (11,8)	NR	0,58 [0,05; 6,40]	0,6560
18 - 65 Jahre	76	14 (18,4)	NR	75	12 (16,0)	NR	1,21 [0,56; 2,62]	0,6260
<b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,367</b>								
Männlich	32	8 (25,0)	NR	42	5 (11,9)	NR	2,25 [0,74; 6,88]	0,1550
Weiblich	58	7 (12,1)	NR	50	9 (18,0)	NR	0,66 [0,25; 1,78]	0,4130
<b>Subgruppenanalyse „Abstammung“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,535</b>								

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Arabisch/ Mittlerer Osten	20	1 (5,0)	NR	20	0	NR	NE	0,6100
Schwarz/ afroamerikanisch	59	11 (18,6)	NR	63	13 (20,6)	NR	0,88 [0,40; 1,97]	0,7590
<b>Subgruppenanalyse „Geografische Region“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,501</b>								
Nordamerika	34	9 (26,5)	NR	35	11 (31,4)	NR	0,82 [0,34; 1,98]	0,6600
Europa	19	4 (21,1)	NR	18	2 (11,1)	NR	2,23 [0,41; 12,20]	0,3560
Andere	37	2 (5,4)	NR	39	1 (2,6)	NR	2,13 [0,19; 23,45]	0,5380
<b>Subgruppenanalyse „HU-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,618</b>								
Ja	58	12 (20,7)	NR	58	12 (20,7)	NR	1,02 [0,46; 2,27]	0,9600
Nein	32	3 (9,4)	NR	34	2 (5,9)	NR	1,68 [0,28; 10,03]	0,5720
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte I“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,435</b>								
1 VOC	35	7 (20,0)	NR	39	3 (7,7)	NR	2,47 [0,64; 9,56]	0,1900
> 1 VOC	55	8 (14,5)	NR	53	11 (20,8)	NR	0,75 [0,30; 1,86]	0,5360
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte II“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,733</b>								
1 - 2 VOC	57	9 (15,8)	NR	58	5 (8,6)	NR	1,81 [0,63; 5,15]	0,269
≥ 3 VOC	33	6 (18,2)	NR	34	9 (26,5)	NR	1,40 [0,51; 3,86]	0,5147
<b>Subgruppenanalyse „Sichelzellerkrankheit Genotyp“: I<sup>2</sup> = NE, p-Wert = NE</b>								
HBSS	61	11 (18,0)	NR	74	13 (17,6)	NR	1,07 [0,48; 2,40]	0,8686
HbSβ <sup>0</sup>	18	2 (11,1)	NR	11	0	NR	NE	0,2711
<b>Subgruppenanalyse „Opioid-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 36,9 %, p-Wert = 0,208</b>								
Ja	59	12 (20,3)	NR	55	13 (23,7)	NR	0,86 [0,39; 1,89]	0,7088
Nein	31	3 (9,7)	NR	37	1 (2,7)	NR	3,36 [0,47; 24,11]	0,2278

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Abkürzungen: HbSS: Homozygote Sichelzellerkrankung; HbS $\beta^0$ : HbS $\beta^0$ -Thalassämie; HU: Hydroxyurea; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; IR: Inzidenzrate; IRR: Inzidenzrate Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar (not calculable); NR: Nicht erreicht (not reached); VOC: Vasookklusive Schmerzkrise Quelle: (10, 52)								

Die mediane Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie wurde in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreicht. Das HR liegt bei 1,13 (95 %-KI: 0,54; 2,33) und ist mit einem p-Wert von 0,750 nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-60).

Für alle Subgruppen lässt sich eine Effektmodifikation ausschließen. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor, der Interaktionsterm (I<sup>2</sup>) liegt bei allen Subgruppen bei 0 % und die p-Werte sind nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse der Gesamtpopulation und Subgruppen für „ATS oder Pneumonie Inzidenzrate“

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	adjustierte jährliche IR [95%-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	adjustierte jährliche IR [95%-KI]	IRR [95%-KI]	p-Wert
Gesamtpopulation	90	15 (16,7)	0,19 [0,11; 0,32]	92	14 (15,2)	0,14 [0,08; 0,25]	1,34 [0,64; 2,84]	0,4410
<b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,388</b>								
12 - < 18 Jahre	14	1 (7,1)	0,00 [0,00; 0,01]	17	2 (11,8)	0,00 [0,00; 0,01]	0,36 [0,03; 4,24]	0,4170
18 - 65 Jahre	76	14 (18,4)	0,22 [0,13; 0,39]	75	12 (16,0)	0,15 [0,08; 0,2]	1,45 [0,65; 3,22]	0,3650
<b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,440</b>								
Männlich	32	8 (25,0)	0,29 [0,14; 0,60]	42	5 (11,9)	0,13 [0,06; 0,30]	2,20 [0,73; 6,59]	0,1610
Weiblich	58	7 (12,1)	0,10 [0,04; 0,27]	50	9 (18,0)	0,11 [0,04; 0,29]	0,96 [0,35; 2,63]	0,9320
<b>Subgruppenanalyse „Abstammung“: I<sup>2</sup> = NE, p-Wert = NE</b>								
Arabisch/ Mittlerer Osten	20	1 (6,70)	0,003 [0,00; I]	20	0	0,00 [0,00; I]	NE	0,9970
Schwarz/ afroamerikanisch	59	11 (18,6)	0,22 [0,12; 0,41]	63	13 (20,6)	0,22 [0,12; -0,41]	1,01 [0,43; 2,37]	0,9830
<b>Subgruppenanalyse „Geografische Region“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,776</b>								

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor			Placebo			Voxelotor vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	adjustierte jährliche IR [95%-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	adjustierte jährliche IR [95%-KI]	IRR [95%-KI]	p-Wert
Nordamerika	34	9 (26,5)	0,44 [0,23; 0,85]	35	11 (31,4)	0,43 [0,22; 0,85]	1,02 [0,39; 2,67]	0,9720
Europa	19	4 (21,1)	0,22 [0,08; 0,65]	18	2 (11,1)	0,06 [0,01; 0,31]	3,65 [0,62; 21,40]	0,1520
Andere	37	2 (5,4)	0,04 [0,01; 0,20]	39	1 (2,6)	0,04 [0,01; 0,18]	1,09 [0,13; 9,15]	0,9360
<b>Subgruppenanalyse „HU-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,913</b>								
Ja	58	12 (20,7)	0,24 [0,13; 0,42]	58	12 (20,7)	0,20 [0,11; 0,36]	1,20 [0,54; 2,68]	0,6510
Nein	32	3 (9,4)	0,01 [0,00; I]	34	2 (5,9)	0,01 [0,00; I]	1,50 [0,21; 10,51]	0,6850
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte I“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,427</b>								
1 VOC	35	7 (20,0)	0,22 [0,10; 0,50]	39	3 (7,7)	0,07 [0,02; 0,24]	3,11 [0,77; 12,54]	0,1100
> 1 VOC	55	8 (14,5)	0,14 [0,07; 0,30]	53	11 (20,8)	0,20 [0,10; 0,40]	0,71 [0,27; 1,82]	0,4700
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte II“: I<sup>2</sup> = 13,9 %, p-Wert = 0,281</b>								
1 - 2 VOC	57	9 (15,8)	0,19 [0,10; 0,36]	58	5 (8,6)	0,07 [0,03; 0,18]	2,58 [0,88; 7,58]	0,0850
≥ 3 VOC	33	6 (18,2)	0,18 [0,07; 0,46]	34	9 (26,5)	0,28 [0,12; 0,62]	0,67 [0,22; 2,05]	0,4790
<b>Subgruppenanalyse „Sichelzellerkrankheit Genotyp“: I<sup>2</sup> = NE, p-Wert = NE</b>								
HbSS	61	11 (18,0)	0,16 [0,08; 0,30]	74	13 (17,6)	0,17 [0,10; 0,30]	0,93 [0,42; 2,06]	0,8640
HbSβ <sup>0</sup>	18	2 (11,1)	0,00 [0,00; I]	11	0	0,00 [0,00; I]	NE	0,9970
<b>Subgruppenanalyse „Opioid-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,588</b>								
Ja	59	12 (20,3)	0,23 [0,13; 0,42]	55	13 (23,7)	0,23 [0,13; 0,43]	1,01 [0,44; 2,31]	0,9780
Nein	31	3 (9,7)	0,08 [0,03; 0,24]	37	1 (2,7)	0,03 [0,01; 0,14]	2,43 [0,56; 10,64]	0,2390
Abkürzungen: HbSS: Homozygote Sichelzellerkrankheit; HbSβ <sup>0</sup> : HbSβ <sup>0</sup> -Thalassämie; HU: Hydroxyurea; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; IR: Inzidenzrate; IRR: Inzidenzrate Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar (not calculable); NR: Nicht erreicht (not reached); VOC: Vasookklusive Schmerzkrise Quelle: (10)								

In der Gesamtpopulation trat in der Placebo-Gruppe bei 14 Patienten (15,2 %) mindestens ein VOC auf, in der Voxelotor-Gruppe bei 15 Patienten (16,7 %). Die adjustierte jährliche Inzidenzrate lag für die Voxelotor-Gruppe bei 0,19 und für die Placebo-Gruppe bei 0,14

Ereignissen. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant. Dies traf auch auf das Inzidenzrate Ratio mit 1,34 (95 %-KI: 0,64; 2,84) und einem p-Wert von 0,4410 zu (Tabelle 4-61).

Für alle Subgruppen lässt sich eine Effektmodifikation ausschließen. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor, der Interaktionsterm ( $I^2$ ) liegt bei allen Subgruppen bei 0 % oder war nicht auswertbar und die p-Werte sind nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-61).

#### 4.4.2.6.2.5 Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“

In Tabelle 4-62 wird die Operationalisierung des Endpunkts „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ beschrieben. In Tabelle 4-63 wird das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-64 die Ergebnisse der Hauptanalysen zusammengefasst.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“

Studie	Operationalisierung
Studie HOPE	<p><b>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</b></p> <p>Der G-BA erachtet eine vollständige RBC-Transfusionsfreiheit in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant (29). Erythrozyten-Transfusionen sind z. B. bei Multiorganversagen, schwerer Sepsis oder einem schwergradigen ATS indiziert. Transfusionen sind mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Hierzu zählt das Risiko einer Eisenüberladung der Leber, der Alloimmunisierung oder auch der Übertragung von Infektionen (z.B. Hepatitis B oder C), die weitere, spezifische therapeutische Schritte erfordern (48, 58).</p> <p><b>Definition</b></p> <p>Patienten, die mit regelmäßigen Transfusionen (chronisch, prophylaktisch, präventiv) behandelt wurden, wurden in der Studie ausgeschlossen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass im Rahmen der Studiendurchführung Transfusionen vorwiegend für die Behandlung von akuten Symptomen der Sichelzellerkrankung eingesetzt wurden. Die Entscheidung für eine Transfusion wurde nach Maßgabe des behandelnden Arztes anhand des klinischen Bildes des Patienten getroffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellte die Durchführung einer Erythrozyten-Transfusion aufgrund der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen (z. B. Alloimmunisierung, Hyperviskositätssyndrom etc.) einen komplexen medizinischen Eingriff dar (10).</p> <p>Eine langfristige Transfusionsfreiheit kann patientenrelevant sein. Eine Transfusionsfreiheit von <math>\geq 24</math> Wochen kann in Anwendungsgebieten, in denen die Patientinnen und Patienten auf regelmäßige Transfusionen angewiesen sind, als eine langfristige Vermeidung von Transfusionen angesehen werden und einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen.</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Zur Ermittlung der vollständigen Erythrozyten-Transfusionsfreiheit wurden die Auswertungen des Endpunktes Inzidenzrate von Erythrozyten-Transfusionen herangezogen (d.h. keine Erythrozyten-Transfusion). Die kumulative Inzidenz der Erythrozyten-Transfusionen war definiert als die Anzahl der Ereignisse ab dem Datum der Randomisierung bis zum Ende der Studie einschließlich (6).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Für diesen Endpunkt fand keine Imputation fehlender Daten statt.</p> <p><b>Hauptanalyse</b></p> <p>Erythrozyten-Transfusionsfreiheit</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Es wurden keine Sensitivitätsanalysen oder ergänzenden Analysen zum Endpunkt Erythrozyten-Transfusionsfreiheit durchgeführt.</p>

Studie	Operationalisierung
<b>Subgruppenanalysen</b> VOC-Vorgeschichte II, Sichelzellkrankheit Genotyp, Opioid-Behandlung zum Studienbeginn (10, 52).	
Studie GBT440-007 (Part B)	Der Endpunkt wurde in der Studie GBT440-007 (Part B) nicht erhoben.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ in RCT mit Voxelotor

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie HOPE	Niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“, der aus dem Endpunkt Inzidenzrate von Erythrozyten-Transfusionen abgeleitet wurde, lag in der Studie HOPE eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt für HOPE als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Erythrozyten-Transfusionsfreiheit“ bis Woche 72

[HOPE, ITT]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert
Gesamtpopulation	90	58 (64,4)	92	59 (64,1)	1,01 [0,55; 1,86]	0,00 [-0,14; 0,14]	1,00 [0,81; 1,25]	0,9647

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko  
Quellen: (10, 52)

Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Voxelotor und Placebo in Bezug auf eine Erythrozyten-Transfusionsfreiheit (Tabelle 4-64).

Eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert.

#### 4.4.2.6.2.6 Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“

In Tabelle 4-65 wird die Operationalisierung von Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ beschrieben, in Tabelle 4-66 wird das Verzerrungspotenzial bewertet, in Tabelle 4-67 die Rücklaufquoten, in Tabelle 4-68 die Ergebnisse der Hauptanalyse und in Tabelle 4-69 die der Subgruppenanalysen zusammengefasst. In Tabelle 4-70 sind die Ergebnisse einer Responderanalyse für eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte auf der VAS dargestellt.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von „EQ-5D-5L VAS“

Studie	Operationalisierung
Studie HOPE	<p><b>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</b></p> <p>Bei dem im SAP präspezifizierten Endpunkt handelt es sich um ein valides Instrument zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands (59).</p> <p>EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und ist ein vom G-BA anerkannter Morbiditätsendpunkt, dessen patientenrelevanter therapeutischer Effekt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV die Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt (22).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Mit der EuroQol Visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) wird der selbst eingeschätzte Gesundheitszustand des Patienten auf einem vertikalen visuellen Analogon aufgezeichnet, wobei „der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können“ mit 100 und „der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können“ mit 0 angegeben wird. Positive Veränderungen zum Studienende bedeuten eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.</p> <p>Die Patienten füllten den EQ-5D-5L zu Beginn der festgelegten Klinikbesuche (Tag 1, Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, EOT und EOS) mit einem studienspezifischen mobilen Gerät aus.</p> <p>Die VAS des EQ-5D-5L wurde für Tag 1 und Woche 12 anhand deskriptiver Statistik zusammengefasst (Mittelwert, SD, Median, Q1, Q3, Minimum und Maximum), stratifiziert nach Behandlungsgruppe.</p> <p>Darüber hinaus wurde die Veränderung vom Ausgangswert (und die prozentuale Veränderung vom Ausgangswert) bis Woche 12 nach Behandlungsgruppen berichtet (6).</p> <p>Es wurde eine Responderanalyse auf Basis eines Responsekriteriums von 15 % der Skalenspannweite (i.e. 15 Punkte) im Sinne einer Minimal Important Difference (MID) durchgeführt (34).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Bei den Analysen des Endpunkts „EQ-5D-5L VAS“ wurden keine Anpassungen aufgrund fehlender Daten vorgenommen.</p> <p><b>Hauptanalysen</b></p> <p>Veränderung der EQ-5D-5L VAS gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen/ergänzende Analysen</b></p> <p>Für den Endpunkt wurden keine Sensitivitätsanalysen/ergänzenden Analysen durchgeführt.</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Altersgruppe, Geschlecht, Abstammung, geografische Region, HU-Behandlung zum Studienbeginn, VOC-Vorgeschichte I, VOC-Vorgeschichte II, Sichelzellerkrankung Genotyp, Opioid-Behandlung zum Studienbeginn (10).</p>
Studie GBT440-007 (Part B)	Der Endpunkt wurde in der Studie GBT440-007 (Part B) nicht erhoben.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „EQ-5D-5L VAS“ in RCT mit Voxelotor

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie HOPE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ lag in der Studie HOPE eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt für HOPE als niedrig eingeschätzt. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Rücklaufquoten für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“

Zeitpunkt (Woche)	Patienten mit Rücklauf		Patienten ITT		Rücklaufquote	
	Voxelotor	Placebo	Voxelotor	Placebo	Voxelotor	Placebo
BL	66	62	90	92	73,3 %	67,4 %
4	30	29	90	92	33,3 %	31,5 %
8	37	31	90	92	41,1 %	33,7 %
12	56	58	90	92	62,2 %	63,0 %
16	49	48	90	92	54,4 %	52,2 %
20	55	57	90	92	61,1 %	62,0 %
24	64	63	90	92	71,1 %	68,5 %
36	55	60	90	92	61,1 %	65,2 %
48	53	47	90	92	58,9 %	51,1 %
60	47	45	90	92	52,2 %	48,9 %
72	28	29	90	92	31,1 %	31,5 %

Abkürzungen: BL: Ausgangswert (baseline); ITT: Intention-to-treat  
Quelle: (52)

In der Studie HOPE war für die Voxelotor-Gruppe, außer zum Ausgangswert und in Woche 24, eine mindestens 70 %-igen Rücklaufquote nicht erfüllt. Für die Placebo-Gruppe war dieses Kriterium zu keinem Zeitpunkt im Studienverlauf erfüllt (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Gesamtpopulation für „EQ-5D-5L VAS“ in Woche 72

[HOPE, ITT]	Voxelotor (N = 90)			Placebo (N = 92)			Voxelotor vs. Placebo
	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Gesamtpopulation	16	81,0 (20,79)	-8,8 (40,07)	16	77,8 (24,96)	8,0 (19,87)	-16,80 [-38,72; 5,12] 0,1330 -0,52 [-1,22; 0,19]

Abkürzungen: BL: Ausgangswert (baseline); EOT: End of treatment (72 Wochen); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung  
Quellen: (10, 52)

Für den Endpunkt „EQ-5D-5L VAS“ zeigt sich eine Reduktion der Gesamtpunktzahl in der Voxelotor-Gruppe, verglichen mit einer Zunahme in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-68). Auf Grund der Rücklaufquote von 28 bzw. 29 Patienten (31,1 % in der Voxelotor-Gruppe und 31,5 % in der Placebo-Gruppe) sind keine Aussagen zum Zusatznutzen ableitbar (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppen für „EQ-5D-5L VAS“ in Woche 72

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor (N = 90)			Placebo (N = 92)			Voxelotor vs. Placebo
	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,369</b>							
12 - < 18 Jahre	4	92,90 (15,45)	-38,5 (47,18)	3	75,00 (37,64)	-2,33 (25,92)	-36,17 [-90,92; 18,58] 0,1954 -0,76 [-2,37; 0,85]
18 - 65 Jahre	12	78,93 (20,01)	10,38 (15,68)	13	78,38 (22,20)	1,08 (33,98)	-9,30 [-30,33; 11,73] 0,3861 -0,34 [-1,14; 0,45]
<b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,782</b>							
Männlich	8	82,32 (22,66)	-19,13 (37,70)	7	74,38 (31,32)	-0,14 (20,88)	-18,99 [-49,35; 11,37] 0,2202 -0,57 [-1,62; 0,47]

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor (N = 90)			Placebo (N = 92)			Voxelotor vs. Placebo
	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Weiblich	8	80,27 (19,81)	1,5 (42,14)	9	80,03 (20,11)	14,33 (17,62)	-12,83 [-44,22; 18,56] 0,4230 -0,386 [-1,35; 0,58]
<b>Subgruppenanalyse „Abstammung“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,962</b>							
Arabisch/ Mittlerer Osten	4	79,94 (26,18)	-19,25 (69,58)	3	64,86 (37,45)	-2,67 (35,84)	-16,58 [-95,92; 62,76] 0,6821 -0,24 [-1,75; 1,27]
Schwarz/afro- amerikanisch	12	82,0 (19,17)	-5,33 (28,56)	11	81,77 (19,06)	9,27 (15,02)	-14,60 [-33,04; 3,84] 0,1206 -0,61 [-1,45; 0,23]
<b>Subgruppenanalyse „Geografische Region“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,933</b>							
Nordamerika	8	83,04 (13,85)	-12,0 (31,97)	10	81,07 (14,83)	7,7 (13,35)	-19,70 [-43,35; 3,95] 0,1025 -0,80 [-1,78; 0,17]
Europa	4	76,82 (25,12)	8,0 (15,85)	3	75,13 (26,88)	20,67 (21,08)	-12,67 [-41,14; 15,80] 0,3830 -0,59 [-2,16; 0,98]
Andere	4	81,81 (24,89)	-19,25 (69,58)	3	74,53 (36,14)	-3,67 (35,64)	-15,58 [-95,03; 63,87] 0,7007 -0,22 [-1,73; 1,28]
<b>Subgruppenanalyse „HU-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 86,4 %, p-Wert = 0,007</b>							
Ja	13	82,19 (18,33)	-15,31 (39,80)	12	75,68 (27,31)	9,83 (22,87)	-25,14 [-50,35; 0,07] 0,0506 -0,74 [-1,56; 0,08]

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor (N = 90)			Placebo (N = 92)			Voxelotor vs. Placebo
	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Nein	3	78,21 (26,27)	19,33 (32,72)	4	83,11 (17,51)	2,50 (1,73)	16,83 [-20,23; 53,89] 0,3735 0,68 [-0,91; 2,28]
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte I“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,507</b>							
1 VOC	7	84,46 (19,08)	1,43 (7,93)	5	78,00 (26,47)	11,00 (19,57)	-9,57 [-27,70; 8,56] 0,3009 -0,64 [-1,83; 0,55]
> 1 VOC	9	79,10 (21,68)	-16,78 (52,91)	11	77,75 (24,43)	6,64 (20,80)	-23,42 [-60,11; 13,27] 0,2109 -0,58 [-1,49; 0,32]
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte II“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,356</b>							
1 - 2 VOC	12	83,05 (18,82)	15,63 (19,35)	8	76,80 (29,58)	-11,17 (40,41)	-26,79 [-53,29; -0,29] 0,0475 -0,76 [-1,69; 0,17]
≥ 3 VOC	4	77,96 (23,55)	0,38 (18,42)	8	79,19 (17,71)	-1,75 (44,17)	-2,13 [-47,25; 43,00] 0,9265 -0,068 [-1,27; 1,13]
<b>Subgruppenanalyse „Sichelzellkrankheit Genotyp“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,871</b>							
HbSS	9	79,32 (22,00)	-7,33 (33,20)	12	82,20 (19,75)	11,08 (16,17)	-18,42 [-41,96; 5,12] 0,1252 -0,71 [-1,61; 0,18]
HbSβ <sup>0</sup>	5	83,53 (23,06)	-15,20 (60,93)	3	63,5% (33,28)	-2,67 (35,84)	-12,53 [-79,59; 54,53] 0,7141 -0,20 [-1,64; 1,24]
<b>Subgruppenanalyse „Opioid-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,530</b>							

Subgruppe [HOPE, ITT]	Voxelotor (N = 90)			Placebo (N = 92)			Voxelotor vs. Placebo
	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	n	MW BL (SD)	MWD EOT [SD]	MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95%-KI]
Ja	13	79,56 (20,91)	10,69 (15,49)	12	79,60 (19,49)	0,17 (33,69)	-10,53 [-31,36; 10,31] 0,3222 -0,39 [-1,19; 0,40]
Nein	4	84,24 (20,66)	-35,75 (50,74)	3	74,15 (34,04)	-3,67 (35,64)	-32,08 [-96,11; 31,94] 0,3260 -0,60 [-2,17; 0,97]

Abkürzungen: BL: Ausgangswert (baseline); EOT: End of treatment (72 Wochen); HbSS: Homozygote Sichelzellerkrankung; HbS $\beta^0$ : HbS $\beta^0$ -Thalassämie; HU: Hydroxyurea; I<sup>2</sup>: Interaktionsterm; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; NE: Nicht auswertbar (not calculable); NR: Nicht erreicht (not reached); SD: Standardabweichung; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise  
Quellen: (10, 52)

Aufgrund der Rücklaufquote von 31,1 % in der Voxelotor-Gruppe und 31,5 % in der Placebo-Gruppe sind keine Aussagen zum Zusatznutzen ableitbar (Tabelle 4-69) (10, 52).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „EQ-5D-5L VAS“ – Responder Analyse: Verbesserung von mindestens 15 Punkten auf der VAS bis Woche 72

Endpunkt [HOPE, ITT]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
24 Wochen	47	7 (14,9)	42	6 (14,3)	1,05 [0,32; 3,42]	0,01 [-0,14; 0,15]	1,04 [0,38; 2,86]	0,9354
72 Wochen	16	3 (18,8)	16	6 (37,5)	0,38 [0,08; 1,93]	-0,19 [-0,49; 0,12]	0,50 [0,15; 1,66]	0,2577

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko  
Quellen: (10, 52)

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Voxelotor und Placebo in Bezug auf die MID (34) (Verbesserung von mindestens 15 Punkten auf der VAS des EQ-5D-5L) beobachtet. Aufgrund der Rücklaufquoten lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten (Tabelle 4-70).

**Studie GBT440-034 (OLE)**

Zum Interims-Cut-Off Datum am 31.12.2020 betrug die mediane Dauer der Voxelotor-Exposition in der OLE 69,9 Wochen (Spanne: 1,9-102,0 Wochen), wobei 78 Patienten  $\geq$  72 Wochen behandelt wurden. Von diesen 78 Patienten hatten 52 zuvor Voxelotor in der RCT HOPE erhalten, was einer Gesamtbehandlungsdauer von  $\geq$  144 Wochen entspricht. In der OLE-Studie zeigten die Patienten auch weiterhin eine Verbesserung des Hb-Wertes. Bei den Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, betrug die mittlere Veränderung des Hb-Wertes vom Ausgangswert (d. h. dem Beginn der OLE) bis zur Woche 48 1,3 (SD: 1,51) g/dL. Die mittleren Hb-Veränderungen bei Patienten, die zuvor Voxelotor 900 mg und 1.500 mg erhalten hatten, betragen 0,7 (SD: 1,48) g/dL bzw. 0,2 (SD: 1,15) g/dL, was auf ein dauerhaftes Ansprechen hinweist. Dies bestätigt die Ergebnisse der HOPE-Studie (10). Die Hämolysemarker verbesserten sich bei den Patienten, die in der HOPE-Studie Placebo erhielten, vom Ausgangswert bis zur Woche 48 (-39,5 % unkonjugiertes/indirektes Bilirubin; -28,6 % Retikulozyten (%)). Patienten, die während der HOPE-Studie Voxelotor erhielten, zeigten in Woche 48 ein stabiles Ansprechen in Bezug auf die Reduktion der Hämolyse (-21,0 % Retikulozyten für Voxelotor 1.500 mg). Die jährliche Inzidenzrate der VOC betrug 1,3 (95 %-KI: 1,1; 1,4) Ereignisse pro Jahr (36). In der Studie HOPE lag die Inzidenzrate im Vergleich bei 2,41 (95 %-KI: 1,88; 3,10) Ereignissen pro Jahr in der 1.500 mg-Voxelotor-Gruppe (10).

In der OLE-Studie führte die Behandlung mit Voxelotor 1.500 mg bei Patienten, die in der HOPE-Studie Placebo erhalten hatten, nach 48 Wochen zu einer Verbesserung des Hb-Wertes und der Endpunkte zur Hämolyse. Die Behandlung mit Voxelotor 1.500 mg führte bei Patienten, die zuvor in der HOPE-Studie mit Voxelotor in beliebiger Dosierung behandelt worden waren, zu einem dauerhaften Ansprechen (36).

**Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in den Kategorien Mortalität und Morbidität**

Tabelle 4-71: Relevante Studienergebnisse in der Kategorie Morbidität für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor für die Behandlung von Patienten mit Sichelzellerkrankung

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Morbidität</b>			↑↑
<b>Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	RR: 0,13 [0,06; 0,28] p < 0,0001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Hb-Änderung nach 24 Wochen</b>			

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
Studie HOPE	LS-MWD: 1,23 [0,86; 1,60] p < 0,001 Hedges' g: 1,03 [0,68; 1,38]	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Hb-Änderung nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: 0,99 [0,58; 1,41] p < 0,001 Hedges' g: 0,92 [0,53; 1,30]	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -26,4 [-36,1; -16,6] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -26,6 [-40,2; -12,9] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – Retikulozyten (%), nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -24,8 [-37,9; -11,6] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – Retikulozyten (%), nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -18,6 [-33,9; -3,3] p = 0,0170	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
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 nachhaltige, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Voxelotor im Vergleich zu Placebo in der Nutzenkategorie Morbidität. Diesen vorteilhaften Effekten für die Endpunkte Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL), Hb-Änderung nach 24 und 72 Wochen, 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 4-71).

Diese positiven Effekte spiegeln sich auch in numerischen Vorteilen in Bezug auf VOC und Beinulzera und einer statistisch signifikanten Verbesserung des CGIC bei 73,6 % (39/90) der mit Voxelotor behandelten Patienten bis Woche 72 wider (Placebo: 47,1 %, 24/92) ((10), Tabelle 14.2.16.A) und zeigen sich auch in großen Real-World Studien.

Die Ergebnisse der supportiven Studie GBT440-007 (Part B) unterstützen die Aussagen zur Wirksamkeit von Voxelotor in Bezug auf eine Verbesserung des Hb-Wertes und einer Reduktion der Hämolyse bei pädiatrischen Patienten von 12 bis <18 Jahren mit Sichelzellerkrankung. Auch die positiven Effekte auf die Verbesserung des Hb-Wertes und einer Reduktion der Hämolyse in der OLE-Studie (GBT440-034) unterstützen die Aussagen und zeigen darüber hinaus ein dauerhaftes Ansprechen und Wirksamkeit in der Langzeitanwendung von Voxelotor über  $\geq 144$  Wochen.

Nach Maßgabe der vom IQWiG vorgegebenen inferenzstatistischen Schwellenwerten sind die in HOPE beobachteten Effekte auf die klinisch relevanten Endpunkte Hb-Ansprechrates ( $> 1$  g/dL) nach 24 Wochen und Hämolyse als beträchtlich zu bezeichnen (34).

#### **4.4.2.6.3 Studienendpunkte und Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit**

Wesentliche Bestandteile der Sicherheitsanalyse waren die Beobachtung und Dokumentation der Art und Häufigkeit von UE, SUE und Abbrüchen wegen UE. Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA (4).

##### **4.4.2.6.3.1 Mortalität**

Die Gesamtmortalität (Todesfälle) wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben. In Tabelle 4-72 wird die Operationalisierung beschrieben, in Tabelle 4-73 das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-74 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-72: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
Studie HOPE	<p><b>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</b></p> <p>Die Patientenrelevanz der Gesamtmortalität ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerFO des G-BA (4).</p> <p><b>Erhebung</b></p> <p>Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 5) erhoben und nach Behandlungsgruppe und Teilnehmernummer aufgelistet. Es wurde beurteilt, ob der Todesfall in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (6).</p> <p><b>Dokumentation</b></p> <p>Die Dokumentation von UE mit Todesfolge erfolgte gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.0) unter Verwendung der Systemorganklasse [SOC] und des Preferred Terms [PT] (10).</p>
Studie GBT440-007 (Part B)	Die Operationalisierung entspricht der der Studie HOPE.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtmortalität“ in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie HOPE	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Studie GBT440-007 (Part B)	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend

Für die Mortalität lag in der Studie HOPE eine Verblindung der Endpunkterheber vor, in Studie GBT440-007 (Part B) nicht. Todesfälle wurden gemäß MedDRA (Version 22.0) kodiert (10). Die Auswertungen basierten auf der Sicherheitspopulation, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation ausgewertet. Das Vorgehen wird als adäquat angesehen. Es gibt in beiden Studien keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial für die Mortalität ist für Studie HOPE insgesamt als niedrig einzuschätzen. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ aus Studie HOPE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt [Studie, Analyse- population]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	RR [95%-KI]	p-Wert
Todesfälle CTCAE Grad 5 [HOPE, SP]	88	2 (2,3)	91	2 (2,2)	1,03 [0,14; 7,51]	0,001 [-0,04; 0,04]	1,03 [0,15; 7,18]	0,9730
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SP: Sicherheitspopulation Quelle: (10, 52)								

In der Studie HOPE wurden für vier Patienten insgesamt sechs SUE Grad 5 berichtet, darunter zwei Patienten je Behandlungsgruppe (Placebo und 1.500 mg Voxelotor). In jeder Behandlungsgruppe hatte ein Patient eine tödliche Sichelzellanämie mit Krise (PT: Sichelzellanämie mit Krise). Bei einem dieser Patienten in der Voxelotor-Gruppe trat außerdem eine Lungensepsis auf. Von den verbleibenden zwei Patienten hatte der Patient aus der Voxelotor-Gruppe einen tödlichen Hirnabszess und eine tödliche Enzephalopathie und der Patient aus der Placebo-Gruppe einen tödlichen Herzstillstand (10). Keines der SUE Grad 5 wurde vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingestuft (10).

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede für Voxelotor gegenüber Placebo in Bezug auf die Mortalität (Tabelle 4-74).

In Studie GBT440-007 (Part B) traten keine Todesfälle auf (8).

#### 4.4.2.6.3.2 Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE, Abbrüche wegen UE

In Tabelle 4-75 wird die Operationalisierung dieser Endpunkte beschrieben, in Tabelle 4-76 das Verzerrungspotenzial bewertet und in Tabelle 4-77 die Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 4-75: Operationalisierung der Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und Abbrüche wegen UE

Studie	Operationalisierung
Studie HOPE	<b>Patientenrelevanz und klinische Relevanz</b> Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ergibt sich unmittelbar aus dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 VerfO des G-BA (4). <b>Erhebung</b>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Sicherheitspopulation setzte sich aus allen Patienten zusammen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments unabhängig von ihrer Randomisierung erhalten hatten.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum für UE erstreckte sich vom Zeitpunkt der informierten Einverständniserklärung des Patienten bis zur Follow-up-Visite (4 Wochen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments).</p> <p>Nach diesem Zeitraum sollten die Prüfarzte nur SUE melden, die nach ihrer Einschätzung mit der Studienbehandlung in Zusammenhang standen. UE, die bei der letzten Visite oder bei der Visite zur vorzeitigen Beendigung der Studie gemäß dem Prüfplan festgestellt wurden, wurden auf dem eCRF erfasst. Alle sowohl schwerwiegende als auch nicht schwerwiegende UE mussten verfolgt werden, bis sie abgeklungen waren oder sich stabilisiert hatten oder bis alle Versuche, das Ereignis zu beheben, ausgeschöpft worden waren (6).</p> <p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Startdatum für UE, wenn das Ereignis vor der ersten Dosis auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Starttag fehlte: Der Tag wurde auf den ersten Tag des Monats (d. h. 1.) gesetzt, mit der folgenden Ausnahme: Fiel das Teildatum in denselben Monat und dasselbe Jahr wie das Datum des Behandlungsbeginns, wurde das Datum des Beginns des UE als der Tag vor dem Datum des Behandlungsbeginns angesetzt.</li> </ul> <p>Startdatum für UE, wenn das Ereignis nicht vor der ersten Dosis auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Starttag fehlte: Fiel das Teildatum in denselben Monat und dasselbe Jahr wie der Beginn der Behandlung, wurde das Datum des Beginns des UE als Startdatum der Behandlung gesetzt. Andernfalls wurde der Tag als der erste Tag des Monats (d. h. 1.) gesetzt, sofern das angenommene Datum nicht vor dem Datum des Behandlungsbeginns lag.</li> </ul> <p>Enddatum für UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Letzter Tag fehlte: Für den Tag wurde der letzte Tag des Monats angenommen (d. h. 28., 29., 30. oder 31.).</li> </ul> <p>Im Umgang mit fehlenden Daten in Bezug auf die Einnahme des Studienmedikaments war es im Fallberichtsformular zulässig, dass das Datum einen unbekanntem Tag hatte. Aufgrund der täglichen Dosierung wurden unvollständige Daten nicht ersetzt.</p> <p>Alle unvollständigen Datumsangaben wurden in den Datenlisten ohne Imputation der fehlenden Tage und/oder Monate (z. B. JAN2017, 2015) aufgeführt (7).</p> <p><b>Dokumentation</b></p> <p>Die Dokumentation von UE, SUE und Abbrüchen wegen UE erfolgte gemäß MedDRA, Version 22.0 unter Verwendung der SOC und PT (10).</p> <p><b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</b></p> <p>Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel im Verlauf einer klinischen Studie verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Als UE konnten auch Komplikationen gelten, die infolge von nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Eingriffen (z. B. invasive Verfahren wie Biopsien) auftraten, einschließlich des Zeitraums vor dem Erhalt der ersten Dosis des Prüfpräparats, die mit dem nach dem Prüfplan vorgeschriebenen Eingriff zusammenhingen (z. B. Auswaschen von Medikamenten, Biopsien). Zusätzlich zu neuen Ereignissen galt jede Zunahme des Schweregrads oder der Häufigkeit eines bereits bestehenden Zustands, nachdem der Patient die Einverständniserklärung für die Teilnahme unterzeichnet hatte, als UE.</p> <p>Dies schloss jede Nebenwirkung, Verletzung, Toxizität oder Überempfindlichkeitsreaktion ein.</p> <p>Der Prüfarzt bewertete jedes UE nach Schweregrad, Intensität und Zusammenhang mit dem Prüfpräparat (6).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)</b></p> <p>Der Prüfarzt stellte fest, ob ein UE die Definition eines SUE erfüllte.</p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, das mindestens eines der folgenden Kriterien des International Council for Harmonisation für SUE erfüllte (unabhängig davon, ob es mit dem Prüfpräparat in Verbindung gebracht wird oder nicht):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich</li> <li>• lebensbedrohlich</li> <li>• eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung erfordernd</li> <li>• zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend</li> <li>• eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend</li> <li>• medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.</li> </ul> <p>Hinweis: Eine Hospitalisierung galt nicht als SUE, wenn ein Patient während der Studie eine Hospitalisierung oder einen Eingriff (z. B. eine elektive Operation) hatte, der vor dem Eintritt des Patienten in die Studie (d. h. vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten) wegen einer bereits bestehenden Erkrankung (d. h. einer Erkrankung, die vor der Studie auftrat) geplant war. Wenn sich das Ereignis/der Zustand jedoch während der Studie verschlimmerte, musste es/er als UE (oder SUE, wenn das Ereignis/der Zustand zu einem schwerwiegenden Ergebnis wie Hospitalisierung führte) eingestuft werden.</p> <p>Hinweis: SUE mussten unverzüglich an die Abteilung für Arzneimittelsicherheit des vom Sponsor benannten Auftragsforschungsinstituts gemeldet werden und zwar innerhalb von 24 Stunden nach Kenntnisnahme von dem Ereignis durch Prüfer, Beauftragten oder das Personal des Studienzentrums (6).</p> <p><b>Intensität/Schweregrad von UE</b></p> <p>UE wurden gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI) in Schweregrade eingestuft und detailliert im eCRF berichtet. Intensität und Schweregrad sind nicht gleichbedeutend.</p> <p>Für UE, die in der NCI CTCAE Version 4.03 nicht angemessen abgebildet sind, sollten die folgenden Kriterien verwendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1 – Leicht: Asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert</li> <li>• Grad 2 – Mäßig: Minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt; eingeschränkte altersgemäße instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)</li> <li>• Grad 3 – Schwer: Medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung indiziert; Behinderung; Einschränkung der ADL für die Selbstversorgung.</li> <li>• Grad 4 – Lebensbedrohlich: Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt</li> <li>• Grad 5 – Tödlich: Tod (6).</li> </ul> <p><b>Abbrüche wegen UE</b></p> <p>UE, die zum Studienabbruch führten, wurden erfasst (6).</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Altersgruppe, Geschlecht, Abstammung, geografische Region, HU-Behandlung zum Studienbeginn, VOC-Vorgeschichte I, VOC-Vorgeschichte II, Sichelzellerkrankung Genotyp, Opioid-Behandlung zum Studienbeginn (10).</p>
Studie	Die Operationalisierungen der Endpunkte entsprechen denen von Studie HOPE. Es wurden

Studie	Operationalisierung
GBT440-007 (Part B)	keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte „UE, SUE und Abbrüche wegen UE“ in RCT mit Voxelotor

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie HOPE	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
Studie GBT440-007 (Part B)	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend

Für die Sicherheitsendpunkte lag in der Studie HOPE eine Verblindung der Endpunkterheber vor. UE wurden gemäß MedDRA (Version 22.0) kodiert. Der Schweregrad wurde entsprechend der CTCAE-Kriterien Version 4.03 beurteilt. Die Auswertung basierte auf Basis der Sicherheitspopulation, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Das Vorgehen wird als adäquat angesehen. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial für die Sicherheitsendpunkte ist für die Studie HOPE insgesamt als niedrig einzuschätzen. Studie GBT440-007 (Part B) wurde unverblindet durchgeführt. Auch hier basierte die Auswertung auf Basis der Sicherheitspopulation, was gleichsam als adäquates Vorgehen angesehen wird. Es lagen keine sonstigen Verzerrungsaspekte vor. Details dieser Einschätzung finden sich in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch aufgrund von UE und UE mit Todesfolge sowie UE nach Schweregrad“

Endpunkt [HOPE, SP]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
UE	88	87 (98,9)	91	90 (98,9)	0,97 [0,06; 15,70]	0,0 [-3,1; 3,0]	1,00 [0,97; 1,03]	0,9810
SUE	88	51 (58,0)	91	53 (58,2)	0,99 [0,55; 1,79]	-0,3 [-14,7; 14,2]	1,00 [0,78; 1,28]	0,9690

Endpunkt [HOPE, SP]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Therapieabbruch aufgrund von UE	88	11 (12,5)	91	7 (7,7)	1,71 [0,63; 4,65]	4,8 [-4,0; 13,6]	1,63 [0,66; 4,00]	0,2910
UE mit Todesfolge	88	0	91	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
UE nach Schweregrad								
leicht	88	80 (90,9)	91	75 (82,4)	2,13 [0,86; 5,28]	8,5 [-1,4; 18,4]	1,10 [0,98; 1,24]	0,0960
moderat	88	75 (85,2)	91	78 (85,7)	0,96 [0,42; 2,21]	-0,5 [-10,8; 9,8]	0,99 [0,88; 1,12]	0,9260
schwer	88	61 (69,3)	91	58 (63,7)	1,29 [0,69; 2,40]	5,6 [-8,2; 19,4]	1,09 [0,88; 1,34]	0,4290
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (10)								

In der Studie HOPE bestand zwischen Voxelotor und Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf irgendeinen der Sicherheitsendpunkte UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, Todesfälle, leichte, moderate und schwere UE.

UE und SUE traten in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf. In der Voxelotor-Gruppe hatten 98,9 % bzw. 58,0 % der Patienten ein UE bzw. SUE und entsprechend in der Placebo-Gruppe 98,9 % bzw. 58,2 %. Das RR lag jeweils bei 1,00 (UE: 95 %-KI: 0,97; 1,03; SUE: 95 %-KI: 0,78; 1,28). Therapieabbrüche aufgrund von UE kamen insgesamt selten vor mit 12,5 % der Patienten in der Voxelotor-Gruppe und 7,7 % der Patienten in der Placebo-Gruppe (Tabelle 4-77). Das einzige UE, das zum Abbruch von mehr als einem Patienten in den Behandlungsgruppen führte, war Sichelzellenanämie mit Krise (10). Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant. Es traten in beiden Behandlungsgruppen keine UE mit Todesfolge auf. Auch bei der Auswertung der UE nach Schweregrad (leicht, moderat, schwer) zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen Voxelotor und Placebo, die RR liegen bei 1,10 (leicht), 0,99 (moderat) und 1,09 (schwer). Somit zeigen sich auf Basis der UE und SUE keine Nachteile von Voxelotor gegenüber Placebo (Tabelle 4-77).

Tabelle 4-78: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm

Endpunkt [HOPE, SP]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88	67 (76,1)	91	72 (79,1)	0,84 [0,42; 1,70]	-0,03 [-0,15; 0,09]	0,96 [0,82; 1,13]	0,6324
Sichelzellanämie mit Krise	88	67 (76,1)	91	72 (79,1)	0,84 [0,42; 1,70]	-0,03 [-0,15; 0,09]	0,96 [0,82; 1,13]	0,6324
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	88	41 (46,6)	91	31 (34,1)	1,69 [0,92; 3,09]	0,13 [-0,02; 0,27]	1,37 [0,95; 1,97]	0,0909
Diarrhoe	88	20 (22,7)	91	10 (11,0)	2,38 [1,04; 5,43]	0,12 [0,01; 0,23]	2,07 [1,03; 4,17]	0,0420
Übelkeit	88	17 (19,3)	91	9 (9,9)	2,18 [0,92; 5,20]	0,09 [-0,01; 0,20]	1,95 [0,92; 4,15]	0,0814
Bauchschmerzen	88	13 (14,8)	91	10 (11,0)	1,40 [0,58; 3,39]	0,04 [-0,06; 0,14]	1,34 [0,62; 2,91]	0,4517
Erbrechen	88	11 (12,5)	91	15 (16,5)	0,72 [0,31; 1,68]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,76 [0,37; 1,56]	0,4519
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	88	42 (47,7)	91	37 (40,7)	1,33 [0,74; 2,41]	0,07 [-0,07; 0,22]	1,17 [0,84; 1,63]	0,3423
Schmerzen	88	15 (17,0)	91	18 (19,8)	0,83 [0,39; 1,78]	-0,03 [-0,14; 0,09]	0,86 [0,46; 1,60]	0,6377
Pyrexie	88	13 (14,8)	91	7 (7,7)	2,08 [0,79; 5,49]	0,07 [-0,02; 0,16]	1,92 [0,80; 4,59]	0,1419
Fatigue	88	12 (13,6)	91	12 (13,2)	1,04 [0,44; 2,46]	0,00 [-0,10; 0,10]	1,03 [0,49; 2,18]	0,9297
Nicht-kardiale Brustschmerzen	88	10 (11,4)	91	10 (11,0)	1,04 [0,41; 2,63]	0,00 [-0,09; 0,10]	1,03 [0,45; 2,36]	0,9366
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88	18 (20,5)	91	25 (27,5)	0,68 [0,34; 1,36]	-0,07 [-0,19; 0,05]	0,74 [0,44; 1,27]	0,2756
Infektion der oberen Atemwege	88	13 (14,8)	91	14 (15,4)	0,95 [0,42; 2,16]	-0,01 [-0,11; 0,10]	0,96 [0,48; 1,93]	0,9090
Harnwegsinfektion	88	9 (10,2)	91	13 (14,3)	0,68 [0,28; 1,69]	-0,04 [-0,14; 0,06]	0,72 [0,32; 1,59]	0,4116

Endpunkt [HOPE, SP]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	88	33 (37,5)	91	37 (40,7)	0,88 [0,48; 1,60]	-0,03 [-0,17; 0,11]	0,92 [0,64; 1,33]	0,6654
Arthralgie	88	19 (21,6)	91	13 (14,3)	1,65 [0,76; 3,59]	0,07 [-0,04; 0,19]	1,51 [0,80; 2,87]	0,2072
Rückenschmerzen	88	15 (17,0)	91	12 (13,2)	1,35 [0,59; 3,08]	0,04 [-0,07; 0,14]	1,29 [0,64; 2,60]	0,4725
Schmerzen in einer Extremität	88	12 (13,6)	91	19 (20,9)	0,60 [0,27; 1,32]	-0,07 [-0,18; 0,04]	0,65 [0,34; 1,26]	0,2063
Erkrankungen des Nervensystems	88	28 (31,8)	91	23 (25,3)	1,38 [0,72; 2,65]	0,07 [-0,07; 0,20]	1,26 [0,79; 2,01]	0,3342
Kopfschmerz	88	28 (31,8)	91	23 (25,3)	1,38 [0,72; 2,65]	0,07 [-0,07; 0,20]	1,26 [0,79; 2,01]	0,3342
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	88	19 (21,6)	91	15 (16,5)	1,40 [0,66; 2,96]	0,05 [-0,06; 0,17]	1,31 [0,71; 2,41]	0,3860
Akutes Thoraxsyndrom	88	12 (13,6)	91	6 (6,6)	2,24 [0,80; 6,25]	0,07 [-0,02; 0,16]	2,07 [0,81; 5,27]	0,1278
Husten	88	8 (9,1)	91	10 (11,0)	0,81 [0,30; 2,16]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,83 [0,34; 2,00]	0,6736

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;  
SP: Sicherheitspopulation  
Quelle: (10)

In der Studie HOPE bestanden zwischen den beiden Studienarmen bis auf Diarrhoe (Voxelotor: 20/88 Patienten, 22,7 %; Placebo: 10/91 Patienten, 11,0 %; RR: 2,07; 95 %-KI: 1,03; 4,17; p = 0,0420) keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als [SOC] und [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm. CTCAE Grad 3 Diarrhoe wurde bei einem Patienten berichtet, alle anderen Fälle von Diarrhoe waren Schweregrad 1 oder 2 zuzuordnen. Diarrhoe führte bei keinem der Patienten zu einem Studienabbruch (10).

Zu den insgesamt am häufigsten aufgetretenen UE nach PT zählten Sichelzellanämie mit Krise (Voxelotor: 67/88 Patienten, 76,1 %; Placebo: 72/91 Patienten, 79,1 %), Übelkeit (Voxelotor: 17/88 Patienten, 19,3 %; Placebo: 9/91 Patienten, 9,9 %), Erbrechen (Voxelotor: 11/88 Patienten, 12,5 %; Placebo: 15/91 Patienten, 16,5 %), Schmerzen (Voxelotor: 15/88 Patienten, 17,0 %; Placebo: 18/91, 19,8 %), Infektion der oberen Atemwege (Voxelotor: 13/88 Patienten, 14,8 %; Placebo: 14/91 Patienten, 15,4 %), Arthralgie (Voxelotor: 19/88 Patienten, 21,6 %; Placebo: 13/91 Patienten, 14,3 %), Schmerzen in einer Extremität (Voxelotor: 12/88 Patienten,

13,6 %; Placebo: 19/91 Patienten, 20,9 %) sowie Kopfschmerz (Voxelotor: 28/88 Patienten, 31,8 %; Placebo: 23/91 Patienten, 25,3 %). Für alle aufgeführten UE gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Darstellung der UE, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten auftraten, ist identisch zu der zuvor aufgeführten Darstellung der UE, die bei mindestens 10 % der Patienten auftraten (Tabelle 4-78). Auf eine tabellarische Darstellung wird daher verzichtet.

Tabelle 4-79: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten

Endpunkt [HOPE, SP]	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88	49 (55,7)	91	50 (54,9)	1,03 [0,57; 1,86]	0,01 [-0,14; 0,15]	1,01 [0,78; 1,32]	0,9210
Sichelzellanämie mit Krise	88	49 (55,7)	91	50 (54,9)	1,03 [0,57; 1,86]	0,01 [-0,14; 0,15]	1,01 [0,78; 1,32]	0,9210
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88	3 (3,4)	91	6 (6,6)	0,50 [0,12; 2,06]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,52 [0,13; 2,00]	0,3399
Pneumonie	88	3 (3,4)	91	6 (6,6)	0,50 [0,12; 2,06]	-0,03 [-0,10; 0,03]	0,52 [0,13; 2,00]	0,3399
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	88	8 (9,1)	91	6 (6,6)	1,42 [0,47; 4,26]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,38 [0,50; 3,81]	0,5360
Akutes Thoraxsyndrom	88	8 (9,1)	91	6 (6,6)	1,42 [0,47; 4,26]	0,03 [-0,05; 0,10]	1,38 [0,50; 3,81]	0,5360

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko;  
SP: Sicherheitspopulation  
Quelle: (10)

In der Studie HOPE bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) zwischen Voxelotor und Placebo. Diese traten in beiden Behandlungsgruppen bei etwa der Hälfte der Patienten auf. Die am häufigsten aufgetretenen schweren UE beschränken sich auf Sichelzellanämie mit Krise (Voxelotor: 49/88 Patienten, 55,7 %; Placebo: 50/91, 54,9 %), Pneumonie (Voxelotor: 3/88 Patienten, 3,4 %; Placebo: 6/91 Patienten, 6,6 %) und ATS (8/88 Patienten, 9,1 %; Placebo: 6/91 Patienten, 6,6 %), die alle drei typischerweise das Krankheitsbild einer Sichelzellerkrankung zeichnen (12) (Tabelle 4-79).

Tabelle 4-80: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten

Studie HOPE, SP	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	88	45 (51,1)	91	46 (50,5)	1,02 [0,57; 1,84]	0,01 [-0,14; 0,15]	1,01 [0,76; 1,35]	0,9374
Sichelzellanämie mit Krise	88	45 (51,1)	91	46 (50,5)	1,02 [0,57; 1,84]	0,01 [-0,14; 0,15]	1,01 [0,76; 1,35]	0,9374
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88	4 (4,5)	91	7 (7,7)	0,57 [0,16; 2,02]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,59 [0,18; 1,95]	0,3874
Pneumonie	88	4 (4,5)	91	7 (7,7)	0,57 [0,16; 2,02]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,59 [0,18; 1,95]	0,3874
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	88	11 (12,5)	91	6 (6,6)	2,02 [0,71; 5,73]	0,06 [-0,03; 0,14]	1,90 [0,73; 4,90]	0,1872
Akutes Thoraxsyndrom	88	11 (12,5)	91	6 (6,6)	2,02 [0,71; 5,73]	0,06 [-0,03; 0,14]	1,90 [0,73; 4,90]	0,1872

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SP: Sicherheitspopulation  
Quellen: (10, 52)

In der Studie HOPE bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf SUE zwischen Voxelotor und Placebo. Die am häufigsten aufgetretenen SUE waren typischerweise mit der Sichelzellerkrankung einhergehende Komplikationen wie die Sichelzellanämie mit Krise (Voxelotor: 45/88 Patienten, 51,1 %; Placebo: 46/91 Patienten, 50,5 %), Pneumonie (Voxelotor: 4/88 Patienten, 4,5 %; Placebo: 7/91 Patienten, 7,7 %) und ATS (Voxelotor: 11/88 Patienten, 12,5 %; Placebo: 6/91 Patienten, 6,6 %) (Tabelle 4-80).

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen der Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch aufgrund von UE“

Studie HOPE, SP	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>UE</b>								
<b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 15,9 %, p-Wert = 0,725</b>								

Studie HOPE, SP	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
12 - < 18 Jahre	14	13 (92,9)	17	17 (100,0)	0,26 [0,01; 6,82]	-7,2 [-24,2; 9,8]	0,93 [0,77; 1,12]	0,4160
18 – 65 Jahre	74	74 (100,0)	74	73 (98,6)	3,04 [0,12; 75,86]	1,3 [-2,3; 5,0]	1,01 [0,98; 1,05]	0,4770
<b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,591</b>								
Männlich	31	31 (100,0)	42	41 (97,6)	2,28 [0,09; 57,79]	1,9 [-5,0; 8,9]	1,02 [0,95; 1,10]	0,5890
Weiblich	57	56 (98,2)	49	49 (100,0)	0,38 [0,02; 9,55]	-1,6 [-6,5; 3,3]	0,98 [0,94; 1,04]	0,5290
<b>Subgruppenanalyse „Abstammung“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,683</b>								
Arabisch/ Mittlerer Osten	20	19 (95,0)	20	20 (100,0)	0,32 [0,01; 8,26]	-4,8 [-17,6; 8,0]	0,95 [0,83; 1,09]	0,4720
Schwarz/ afroamerikanisch	58	58 (100,0)	62	61 (98,4)	2,85 [0,11; 71,46]	1,5 [-2,9; 6,0]	1,02 [0,97; 1,06]	0,4990
<b>Subgruppenanalyse „Geografische Region“: I<sup>2</sup> = NE, p-Wert = NE</b>								
Nordamerika	33	33 (100,0)	34	33 (97,1)	3,00 [0,12; 76,31]	2,8 [-5,0; 10,7]	1,03 [0,95; 1,12]	0,4840
Europa	18	18 (100,0)	18	18 (100,0)	NE	NE	NE	NE
Andere	37	36 (97,3)	39	39 (100,0)	0,31 [0,01; 7,80]	-2,7 [-9,8; 4,4]	0,97 [0,90; 1,05]	0,4590
<b>Subgruppenanalyse „HU-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = NE, p-Wert = NE</b>								
Ja	57	56 (98,2)	57	56 (98,2)	1,00 [0,06; 16,39]	0,0 [-4,8; 4,8]	1,00 [0,95; 1,05]	> 0,9990
Nein	31	31 (100,0)	34	34 (100,0)	NE	NE	NE	NE
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte I“: I<sup>2</sup> = NE, p-Wert = NE</b>								
1 VOC	34	34 (100,0)	38	38 (100,0)	NE	NE	NE	NE
> 1 VOC	54	53 (98,1)	53	52 (98,1)	1,02 [0,06; 16,73]	0,0 [-5,1; 5,2]	1,00 [0,95; 1,05]	0,9890
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte II“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,340</b>								
1-2 VOC	56	55 (98,2)	57	57 (100,0)	0,32 [0,01; 8,07]	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,98 [0,94; 1,03]	0,4709
≥ 3 VOC	32	32 (100,0)	34	33 (97,1)	2,91 [0,11; 74,08]	0,03 [-0,05; 0,11]	1,03 [0,95; 1,12]	0,4946
<b>Subgruppenanalyse „Sichelzellerkrankheit Genotyp“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,594</b>								

Studie HOPE, SP	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
HbSS	60	59 (98,3)	73	73 (100,0)	0,27 [0,01; 6,75]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,98 [0,94; 1,03]	0,4202
HbSβ <sup>0</sup>	18	13 (72,2)	11	7 (63,6)	1,49 [0,30; 7,39]	0,09 [-0,27; 0,44]	1,13 [0,67; 1,93]	0,6402
<b>Subgruppenanalyse „Opioid-Behandlung bei Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,925</b>								
Ja	58	57 (98,3)	55	54 (98,2)	1,06 [0,06; 17,30]	0,00 [-0,05; 0,05]	1,00 [0,95; 1,05]	0,9698
Nein	30	30 (100,0)	36	36 (100,0)	NE	0,00 [-0,06; 0,06]	1,00 [0,94; 1,06]	0,9294
<b>SUE</b>								
<b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,435</b>								
12 - < 18 Jahre	14	6 (42,9)	17	9 (52,9)	0,67 [0,16; 2,77]	-10,1 [-45,2; 25,1]	0,81 [0,38; 1,72]	0,5820
18 – 65 Jahre	74	45 (60,8)	74	44 (59,5)	1,06 [0,55; 2,04]	1,4 [-14,4; 17,1]	1,023 [0,79; 1,33]	0,8670
<b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 63,6 %, p-Wert = 0,903</b>								
Männlich	31	19 (61,3)	42	20 (47,6)	1,74 [0,68; 4,47]	13,7 [-9,2; 36,5]	1,29 [0,84; 1,97]	0,2420
Weiblich	57	32 (56,1)	49	33 (67,3)	0,62 [0,28; 1,37]	-11,2 [-29,6; 7,2]	0,83 [0,62; 1,13]	0,2360
<b>Subgruppenanalyse „Abstammung“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,333</b>								
Arabisch/ Mittlerer Osten	20	7 (35,0)	20	8 (40,0)	0,81 [0,22; 2,91]	-5,0 [-35,0; 25,0]	0,88 [0,39; 1,95]	0,7440
Schwarz/ afroamerikanisch	58	39 (67,2)	62	40 (64,5)	1,13 [0,53; 2,40]	2,7 [-14,2; 19,7]	1,04 [0,81; 1,35]	0,7530
<b>Subgruppenanalyse „Geografische Region“: I<sup>2</sup> = 31,5 %, p-Wert = 0,768</b>								
Nordamerika	33	22 (66,7)	34	28 (82,4)	0,43 [0,14; 1,34]	-15,7 [-36,3; 4,9]	0,81 [0,61; 1,08]	0,1490
Europa	18	11 (61,1)	18	9 (50,0)	1,57 [0,42; 5,90]	11,1 [-21,1; 43,4]	1,22 [0,68; 2,21]	0,5060
Andere	37	18 (48,6)	39	16 (41,0)	1,36 [0,55; 3,37]	7,6 [-14,7; 29,9]	1,19 [0,72; 1,96]	0,5050
<b>Subgruppenanalyse „HU-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,492</b>								
Ja	57	33 (57,9)	57	31 (54,4)	1,15 [0,55; 2,42]	3,5 [-14,7; 21,7]	1,07 [0,77; 1,47]	0,7060
Nein	31	18 (58,1)	34	22 (64,7)	0,76 [0,28; 2,06]	-6,6 [-30,3; 17,0]	0,90 [0,61; 1,32]	0,5850

Studie HOPE, SP	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte I“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,181</b>								
1 VOC	34	17 (50,0)	38	20 (52,6)	0,90 [0,36; 2,27]	-2,6 [-25,8; 20,5]	0,95 [0,61; 1,49]	0,8240
> 1 VOC	54	34 (63,0)	39	33 (62,3)	1,03 [0,47; 2,26]	0,7 [-17,6; 19,0]	1,01 [0,75; 1,36]	0,9400
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte II“: I<sup>2</sup> = 33,6 %, p-Wert = 0,220</b>								
1-2 VOC	56	29 (51,8)	57	24 (42,1)	1,48 [0,70; 3,10]	0,10 [-0,09; 0,28]	1,23 [0,83; 1,83]	0,3053
≥ 3 VOC	32	20 (62,5)	34	24 (70,6)	0,69 [0,25; 1,94]	-0,08 [-0,31; 0,15]	0,89 [0,63; 1,25]	0,4895
<b>Subgruppenanalyse „Sichelzellerkrankung Genotyp“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,702</b>								
HbSS	60	34 (56,7)	73	41 (56,2)	1,02 [0,51; 2,03]	0,01 [-0,16; 0,17]	1,01 [0,75; 1,36]	0,9536
HbSβ <sup>0</sup>	18	8 (44,4)	11	4 (36,4)	1,40 [0,30; 6,53]	0,08 [-0,28; 0,45]	1,22 [0,48; 3,12]	0,6747
<b>Subgruppenanalyse „Opioid-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,412</b>								
Ja	58	35 (60,3)	55	39 (70,9)	0,62 [0,28; 1,37]	-0,11 [-0,28; 0,07]	0,85 [0,65; 1,11]	0,2392
Nein	37	11 (36,7)	36	9 (25,0)	1,27 [0,45; 3,56]	0,05 [-0,16; 0,25]	1,19 [0,56; 2,52]	0,6516
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE</b>								
<b>Subgruppenanalyse „Alter“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,639</b>								
12 - < 18 Jahre	14	0 (0,0)	17	1 (5,9)	0,38 [0,01; 10,06]	-5,0 [-20,7; 10,7]	0,40 [0,02; 9,12]	0,5660
18 – 65 Jahre	74	11 (14,9)	74	6 (8,1)	1,98 [0,69; 5,67]	6,8 [-3,5; 17,0]	1,83 [0,72; 4,70]	0,2070
<b>Subgruppenanalyse „Geschlecht“: I<sup>2</sup> = 78,2 %, p-Wert = 0,968</b>								
Männlich	31	5 (16,1)	42	0 (0,0)	17,64 [0,94; 332,18]	16,0 [2,6; 29,5]	14,78 [0,85; 257,76]	0,0650
Weiblich	57	6 (10,5)	49	7 (14,3)	0,71 [0,22; 2,26]	-3,8 [-16,4; 8,9]	0,74 [0,27; 2,05]	0,5580
<b>Subgruppenanalyse „Abstammung“: I<sup>2</sup> = 22,7 %, p-Wert = 0,745</b>								
Arabisch/ Mittlerer Osten	20	3 (15,0)	20	0 (0,0)	8,20 [0,40; 169,90]	14,3 [-2,9; 31,5]	7,00 [0,39; 127,32]	0,1890
Schwarz/ afroamerikanisch	58	7 (12,1)	62	6 (9,7)	1,28 [0,40; 4,06]	2,4 [-8,8; 13,5]	1,25 [0,45; 3,49]	0,6740

Studie HOPE, SP	Voxelotor		Placebo		Voxelotor vs. Placebo			
	N	Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patienten mit Ereignissen (%)	OR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Subgruppenanalyse „Geografische Region“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,589</b>								
Nordamerika	33	4 (12,1)	34	3 (8,8)	1,43 [0,29; 6,92]	3,3 [-11,4; 18,0]	1,37 [0,33; 5,67]	0,6610
Europa	18	1 (5,6)	18	2 (11,1)	0,47 [0,04; 5,71]	-5,6 [-23,5; 12,4]	0,50 [0,05; 5,04]	0,5560
Andere	37	6 (16,2)	39	2 (5,1)	3,58 [0,67; 19,02]	11,1 [-2,7; 24,8]	3,16 [0,68; 14,69]	0,1420
<b>Subgruppenanalyse „HU-Behandlung zum Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,026</b>								
Ja	57	8 (14,0)	57	5 (8,8)	1,70 [0,52; 5,55]	5,3 [-6,4; 16,9]	1,60 [0,56; 4,60]	0,3830
Nein	31	3 (9,7)	34	2 (5,9)	1,71 [0,27; 11,01]	3,8 [-9,3; 16,9]	1,65 [0,29; 9,20]	0,5710
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte I“: I<sup>2</sup> = 6,8 %, p-Wert = 0,700</b>								
1 VOC	34	2 (5,9)	38	3 (7,9)	0,73 [0,11; 4,65]	-2,0 [-13,7; 9,7]	0,75 [0,13; 4,20]	0,7390
> 1 VOC	54	9 (16,7)	39	4 (7,5)	2,45 [0,71; 8,51]	9,1 [-3,1; 21,3]	2,21 [0,72; 6,74]	0,1640
<b>Subgruppenanalyse „VOC-Vorgeschichte II“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,977</b>								
1-2 VOC	56	4 (7,1)	57	2 (3,5)	2,12 [0,37; 12,04]	0,04 [-0,05; 0,12]	2,04 [0,39; 10,67]	0,4004
≥ 3 VOC	32	2 (6,3)	34	1 (2,9)	2,20 [0,19; 25,52]	0,03 [-0,07; 0,13]	2,13 [0,20; 22,31]	0,5298
<b>Subgruppenanalyse „Sichelzellerkrankheit Genotyp“: I<sup>2</sup> = NE, p-Wert = NE</b>								
HbSS	60	4 (6,7)	73	2 (2,7)	2,54 [0,45; 14,35]	0,04 [-0,03; 0,11]	2,43 [0,46; 12,83]	0,2945
HbSβ <sup>0</sup>	18	0 (0,0)	11	0 (0,0)	NE	0,00 [-0,13; 0,13]	NE	NE
<b>Subgruppenanalyse „Opioid-Behandlung bei Studienbeginn“: I<sup>2</sup> = 0,0 %, p-Wert = 0,697</b>								
Ja	58	3 (5,2)	55	2 (3,6)	1,45 [0,23; 9,00]	0,02 [-0,06; 0,09]	1,42 [0,25; 8,19]	0,6932
Nein	37	1 (3,3)	36	0 (0,0)	3,00 [0,12; 76,09]	0,03 [-0,05; 0,10]	2,92 [0,12; 69,43]	0,5073
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; HbSS: Homozygote Sichelzellerkrankheit; HbSβ <sup>0</sup> : HbSβ <sup>0</sup> -Thalassämie; HR: Hazard Ratio; HU: Hydroxyurea; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar (not evaluable); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise Quellen: (10, 52)								

Für alle Subgruppen bis auf die Subgruppe Geschlecht lässt sich eine Effektmodifikation ausschließen. Es liegt kein Hinweis auf Heterogenität vor, der Interaktionsterm ( $I^2$ ) liegt bei allen Subgruppen bei 0 % und die p-Werte sind nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-81).

Für das aufgeführte Merkmal Geschlecht würde man aus medizinischer Sicht deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten, statistisch signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. Hinsichtlich dieses Subgruppenmerkmals zeigte sich nur bei diesem Endpunkt mit  $I^2 = 63,6$  %, ohne dabei statistisch signifikant zu sein (p-Wert = 0,903). In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den dargestellten Endpunkt ausschließen. Es kann von einer Homogenität der Studienpopulation ausgegangen werden (Tabelle 4-81).

### Beinulzera

Beinulzera sind in der vorliegenden Indikation patientenrelevant (29). Eine begrenzte Anzahl von Patienten in jeder Behandlungsgruppe hatte zum Ausgangswert Beinulzera: Vier Patienten in der Voxelotor-Gruppe (zwei mit leichtem und zwei mit mittlerem Schweregrad) und drei Patienten in der Placebo-Gruppe (alle mit leichtem Schweregrad) (Tabelle 4-82). In der Voxelotor-Gruppe verbesserten sich alle vier Patienten nach der Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert (bei drei Patienten kam es bis Woche 72 zu einer kompletten Abheilung und ein Patient verbesserte sich von einem mittleren auf einen leichten Schweregrad). Ein Patient entwickelte während der Behandlung ein Beinulkus. Im Vergleich dazu kam es in der Placebo-Gruppe bei einem der drei Patienten zu einer Verbesserung und fünf Patienten entwickelten neue Beinulzera (10).

Tabelle 4-82: Inzidenz und Schweregrad von Beinulzera

Studie HOPE, SP	Voxelotor		Placebo	
	Patienten mit Ereignis BL n (%)	Patienten mit Ereignis EOT n (%)	Patienten mit Ereignis BL n (%)	Patienten mit Ereignis EOT n (%)
<b>Beinulzera vorhanden</b>				
N	88	68	91	77
Ja	4 (4,5)	1 (1,5)	3 (3,3)	3 (3,9)
Nein	84 (95,5)	67 (98,5)	88 (96,7)	74 (96,1)
<b>Schweregrad</b>				
N	4	1	3	3
Leicht	2 (2,3)	1 (1,5)	3 (3,3)	3 (3,9)

Studie HOPE, SP	Voxelotor		Placebo	
	Patienten mit Ereignis BL n (%)	Patienten mit Ereignis EOT n (%)	Patienten mit Ereignis BL n (%)	Patienten mit Ereignis EOT n (%)
Moderat	2 (2,3)	0	0	0
Schwer	0	0	0	0

Abkürzungen: BL: Ausgangswert (baseline); EOT: End of treatment; SP: Sicherheitspopulation  
Quelle: (10), Tabelle 14.2.18.1

Die Studie HOPE lieferte Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Voxelotor die Inzidenz und Schwere von Beinulzera reduzieren kann

Zusammenfassend zeigen sich in der pivotalen RCT HOPE in Bezug auf UE keine relevanten, statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile von Voxelotor gegenüber Placebo. Studienabbrüche aufgrund von UE waren selten. Schwere und schwerwiegende UE beschränkten sich auf die für die Sichelzellerkrankung typischen Komplikationen Sichelzellanämie mit Krise, Pneumonie und ATS. Insgesamt ist Voxelotor sicher und gut verträglich.

Tabelle 4-83: Gesamtraten für die Sicherheitsparameter „Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie UE nach Schweregrad“ aus GBT440-007 (Part B)

Endpunkt [GBT440-007 (Part B), SP]	N	Voxelotor n (%)
UE	15	15 (100)
UE Grad 1	15	4 (26,7)
UE Grad 2	15	5 (33,3)
UE Grad 3	15	6 (40,0)
UE Grad $\geq 3$	15	6 (40,0)
UE Grad 5 (Todesfälle)	15	0
SUE	15	4 (26,7)
Therapieabbruch aufgrund von UE	15	0

Endpunkt [GBT440-007 (Part B), SP]	N	Voxelotor n (%)
Abkürzungen: SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (8)		

Die Gesamtraten der Sicherheitsparameter aus Studie GBT440-007 (Part B) unterstützen die Ergebnisse der Studie HOPE. Alle Patienten hatten UE, jedoch traten keine UE von CTCAE Grad 4 oder 5 auf. Es kam zu keinen Studienabbrüchen aufgrund von UE (Tabelle 4-83).

Tabelle 4-84: UE nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 10 % der Patienten in GBT440-007 (Part B)

Endpunkt [GBT440-007 (Part B), SP]	N	Voxelotor n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15	10 (66,7)
Übelkeit	15	3 (20,0)
Bauchschmerzen	15	3 (20,0)
Erbrechen	15	2 (13,3)
Diarrhoe	15	2 (13,3)
Oberbauchschmerzen	15	2 (13,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15	7 (46,7)
Schmerzen in einer Extremität	15	3 (20,0)
Rückenschmerzen	15	4 (26,7)
Arthralgie	15	4 (26,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15	7 (46,7)
Infektion der oberen Atemwege	15	2 (13,3)
Erkrankungen des Nervensystems	15	5 (33,3)
Kopfschmerzen	15	4 (26,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15	5 (33,3)

Endpunkt [GBT440-007 (Part B), SP]	N	Voxelotor n (%)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	15	2 (13,3)
Pyrexie	15	2 (13,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15	5 (33,3)
Oropharyngeale Schmerzen	15	3 (20,0)
Verstopfte Nase	15	2 (13,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15	4 (26,7)
Juckreiz	15	2 (13,3)
Abkürzungen: SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (8)		

Das Spektrum der UE nach SOC und PT in Studie GBT440-007 (Part B) deckt sich weitestgehend mit den UE aus Studie HOPE. UE, die bei mehr als drei Patienten auftraten, waren Rückenschmerzen, Arthralgie und Kopfschmerzen (Tabelle 4-84).

Tabelle 4-85: Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in GBT440-007 (Part B)

Endpunkt [GBT440-007 (Part B), SP]	N	Voxelotor n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15	1 (6,7)
Oberbauchschmerzen	15	1 (6,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15	1 (6,7)
Rückenschmerzen	15	1 (6,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15	1 (6,7)
Virale Infektion	15	1 (6,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15	1 (6,7)
Hypoxie	15	1 (6,7)

Endpunkt [GBT440-007 (Part B), SP]	N	Voxelotor n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15	1 (6,7)
Allgemeiner Ausschlag	15	1 (6,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15	2 (13,3)
Hämolytische Anämie	15	1 (6,7)
Neutropenie	15	1 (6,7)
Abkürzungen: SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (8)		

Schwere UE traten bei insgesamt sechs Patienten (40,0 %) auf. Keines der angegebenen UE kam bei mehr als einem Patienten vor (Tabelle 4-85).

Tabelle 4-86: Schwerwiegende UE (SUE) nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOC] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) bei mindestens 5 % der Patienten in GBT440-007 (Part B)

GBT440-007, SP	N	Voxelotor n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15	2 (13,3)
Mandelentzündung	15	1 (6,7)
Virale Infektion	15	1 (6,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15	1 (6,7)
Hämolytische Anämie	15	1 (6,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15	1 (6,7)
Hypoxie	15	1 (6,7)
Abkürzungen: SP: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (8)		

Schwerwiegende UE waren insgesamt selten und traten bei vier Patienten (40,0 %) auf. Keines der SUE trat bei mehr als einem Patienten auf (Tabelle 4-86).

UE nach Organsystemen und Einzelereignissen bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten traten in Studie GBT440-007 (Part B) nicht auf.

### ***Studie GBT440-034 (OLE)***

Das Sicherheitsprofil in der OLE-Studie stimmte mit den Ergebnissen der Studie HOPE überein, und es wurden keine neuen Sicherheitssignale bei der Exposition über eine Gesamtdauer von bis zu 144 Behandlungswochen festgestellt. Die Sicherheit wurde für insgesamt 178 Patienten ausgewertet, davon 58 Patienten, die im Rahmen der Studie HOPE 1.500 mg Voxelotor täglich erhalten hatten, also eine Gesamtbehandlungsdauer von  $\geq 144$  Wochen mit 1.500 mg Voxelotor aufweisen. Der Großteil der Patienten (149/178 Patienten, 83,7 %) hatte mindestens ein UE. Am häufigsten traten Arthralgie (27/178 Patienten, 15,2 %), Kopfschmerzen (23/178 Patienten, 12,9 %), Schmerzen (21/178 Patienten, 11,8 %), Übelkeit und Schmerzen in den Extremitäten (jeweils 20/178 Patienten, 11,2 %) auf. SUE kamen bei insgesamt 27 Patienten (15,2 %) vor, darunter zwei von 58 Patienten (3,4 %), die zuvor in Studie HOPE 1.500 mg Voxelotor erhalten hatten. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren selten und traten insgesamt bei 8 von 178 Patienten (4,5 %) auf. Sichelzellerkrankung-bedingte UE traten bei 122 von 178 Patienten (68,5 %) auf. Am häufigsten berichtet wurde eine Sichelzellanämie mit Krise (100/178 Patienten, 56,2 %), was auch in Studie HOPE das häufigste Sichelzellerkrankung-bedingte UE war (76,1 % der Patienten in der 1.500 mg-Voxelotor-Gruppe und 79,1 % in der Placebo-Gruppe) (36).

### ***Real World Evidenz***

Sicherheitsdaten aus einer multizentrischen retrospektiven RWE-Studie (RETRO) mit etwa 300 Patienten ab 12 Jahren mit Sichelzellerkrankung bestätigen die Wirksamkeit in Bezug auf Hb-Wert und Hämolyse und die Sicherheit von Voxelotor. Klinische und Labordaten wurden 12 Monate vor Beginn der Voxelotor-Behandlung erhoben und aggregiert und mit den Ergebnissen nach der Behandlung verglichen. In diese Analyse wurden Patienten einbezogen, die in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Wochen Voxelotor (500, 1.000 oder 1.500 mg) erhielten. Die am häufigsten aufgetretenen UE waren Diarrhoe, Kopfschmerzen und Ausschlag. Die Sicherheitsdaten sind konsistent mit denen aus Studie HOPE (60).

### **Zusammenfassende Aussagen zum Zusatznutzen in der Kategorie Sicherheit**

Die Analysen der Sicherheitsendpunkte aus der Studie HOPE zeigten keine relevanten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Voxelotor und Placebo im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich nicht ableiten. Weder in der Phase 2 Studie GBT440-007 (Part B), noch in der laufenden Langzeit-Verlängerungsstudie, noch in RWE-Studien wurden neue oder unerwartete Sicherheitssignale beobachtet. Insgesamt ist Voxelotor sicher und gut verträglich.

**4.4.2.6.4 Subgruppenanalysen - Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Heterogenitätstests**

Es liegen drei Hinweise für eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale geografische Region, HU-Behandlung zum Studienbeginn und VOC-Vorgeschichte I vor (fett markiert). Aus medizinischer Sicht würde man deutlich unterschiedliche Ergebnisse bis hin zu entgegengesetzt gerichteten, statistisch signifikanten Ergebnissen sowie ein konsistentes Muster über eine größere Anzahl an weiteren Wirksamkeitsendpunkten erwarten, wenn eine Effektmodifikation vorläge. In der Gesamtschau lässt sich eine Effektmodifikation auf die dargestellten Endpunkte ausschließen. Es kann von einer Homogenität der Studienpopulation ausgegangen werden. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Heterogenitätstests findet sich in Tabelle 4-87 für alle im Dossier dargestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

Tabelle 4-87: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen und Ergebnisse der Heterogenitätstests

Subgruppen-merkmal	Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL nach 24 Wochen)	Zeit bis zur ersten VOC	VOC-Inzidenzrate	Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie	ATS oder Pneumonie Inzidenzrate	EQ-5D-5L VAS	UE	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE
Alter	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,813	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,166	I <sup>2</sup> = 38,7 % p = 0,798	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,571	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,388	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,369	I <sup>2</sup> = 15,9 % p = 0,725	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,435	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,639
Geschlecht	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,410	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,166	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,322	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,367	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,440	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,782	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,591	I <sup>2</sup> = 63,6 % p = 0,903	I <sup>2</sup> = 78,2 % p = 0,968
Abstammung	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,998	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,061	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,422	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,535	I <sup>2</sup> = NE p = NE	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,962	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,683	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,333	I <sup>2</sup> = 22,7 % p = 0,745
Geografische Region	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,512	I <sup>2</sup> = 0,0 % <b>p = 0,006</b>	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,185	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,501	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,7762	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,933	I <sup>2</sup> = NE p = NE	I <sup>2</sup> = 31,5 % p = 0,768	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,589
HU-Behandlung zum Studienbeginn	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,351	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,059	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,251	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,618	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,913	I <sup>2</sup> = 86,4 % p = 0,007	I <sup>2</sup> = NE p = NE	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,492	I <sup>2</sup> = 0,0 % <b>p = 0,026</b>
VOC-Vorgeschichte I	I <sup>2</sup> = 0,0 %	I <sup>2</sup> = 0,0 %	I <sup>2</sup> = 0,0 %	I <sup>2</sup> = 0,0 %	I <sup>2</sup> = 0,0 %	I <sup>2</sup> = 0,0 %	I <sup>2</sup> = NE	I <sup>2</sup> = 0,0 %	I <sup>2</sup> = 6,8 %

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppen-merkmal	Hb-Ansprechrates ( $\geq 1$ g/dL nach 24 Wochen)	Zeit bis zur ersten VOC	VOC-Inzidenzrate	Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie	ATS oder Pneumonie Inzidenzrate	EQ-5D-5L VAS	UE	SUE	Therapieabbruch aufgrund von UE
	p = 0,442	<b>p = 0,004</b>	p = 0,141	p = 0,435	p = 0,427	p = 0,507	p = NE	p = 0,181	p = 0,700
VOC-Vorgeschichte II	n.e.	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,792	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,670	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,733	I <sup>2</sup> = 13,9 % p = 0,281	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,356	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,340	I <sup>2</sup> = 33,6 % p = 0,220	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,977
Sichelzellkrankheit Genotyp	n.e.	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,888	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,717	I <sup>2</sup> = NE p = NE	I <sup>2</sup> = NE p = NE	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,871	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,594	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,702	I <sup>2</sup> = NE p = NE
Opioid-Behandlung zum Studienbeginn	n.e.	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,868	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,750	I <sup>2</sup> = 36,9 % p = 0,208	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,588	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,530	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,925	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,412	I <sup>2</sup> = 0,0 % p = 0,697
Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; Hb: Hämoglobin; HU: Hydroxyurea; I <sup>2</sup> : Interaktionsterm; n.e.: Nicht erhoben; NE: Nicht auswertbar (not evaluable); SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise Anmerkung: Fett markiert drei Subgruppen, bei denen aber eine Effektmodifikation aus medizinischer Sicht ausgeschlossen werden kann. Quelle: (52)									

#### 4.4.2.7 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ist die RCT HOPE mit endpunktbezogen hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten dargestellt worden. Nachfolgend wird die Aussagekraft der RCT für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit (interne Validität) und der Alltagsnähe (externe Validität) dargestellt.

##### *Interne Validität (Ergebnissicherheit)*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie HOPE um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, kontrollierte, verblindete klinische Studie handelt (Anhang 4-F). 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. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergab sich für Studie HOPE nicht.

##### *Externe Validität (Alltagsnähe)*

Insgesamt ist zu prüfen, inwieweit die in der Studienpopulation beobachteten Therapieeffekte für die Zielpopulation zu erwarten sind. Diese Fragestellung wird wie folgt operationalisiert:

- 1) Ist die Studienpopulation hinreichend vergleichbar mit der Zielpopulation? Entspricht das in den Studien untersuchte Krankheitsgeschehen der deutschen Versorgungsrealität?

Die Populationen der Studie HOPE ist nach Maßgabe der allgemeinen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar.

- 2) Finden sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch bestimmte Einflussfaktoren?

Interaktionstests lieferten keinen Hinweis auf Effektmodifikationen, die eine Subgruppen-spezifische Bewertung des medizinischen Zusatznutzens notwendig oder auch nur sinnvoll erscheinen lassen.

##### *Statistische Signifikanz*

Für die klinisch relevanten Endpunkte („Hb-Ansprechrates (> 1 g/dL) nach 24 Wochen“ und „Hämolyse“) der Studie HOPE wird das präspezifizierte, zweiseitige Signifikanzniveau von 5 % deutlich unterschritten.

##### *Datenqualität*

In dem Studienbericht der Studie HOPE als auch in dem der supportiven Studie GBT440-007 (Part B), wird zur Sicherstellung der Datenqualität auf die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien nach den Prinzipien der „Deklaration von Helsinki“ verwiesen (8, 10). Die erfolgte Zulassung seitens der Food and Drug Administration (FDA) und der EMA ist eine Bestätigung für die hohen Standards, die bei der Datenqualität der Studien angelegt wurden (21, 61).

### ***Interne Konsistenz***

In der Gesamtschau wird nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der definierten Subgruppenmerkmale von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

### ***Validität der Endpunkte***

Alle für dieses Dossier herangezogenen Endpunkte der Kategorie Morbidität sind für die hämolytische Anämie bei Patienten mit Sichelzellerkrankung etabliert und alltagsnah und haben dadurch eine hohe externe Validität. Die interne Validität ergibt sich durch das niedrige Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

### ***Aussagesicherheit***

Die pivotale Studie HOPE entspricht dem Evidenzgrad Stufe 1b und hat ein niedriges Verzerrungspotenzial. Die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist als „hoch“ einzustufen und erfüllt die Anforderungen für die Kategorie „Hinweis“ bei der Aussagesicherheit (34).

Die supportive Studie GBT440-007 (Part B) entspricht dem Evidenzgrad Stufe IV und hat ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Aussagekraft der studienspezifischen Nachweise ist als „niedrig“ einzustufen. Die Ergebnisse sind supportiv.

#### **4.4.2.8 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

Die Sichelzellerkrankung ist eine progressive, komplexe, vererbte, lebensbedrohliche Systemerkrankung, die im Säuglingsalter beginnt. Als Folge einer Kaskade von Ereignissen, die durch Hämolyse, Anämie und Vasookklusion zu einer verminderten Sauerstoffversorgung des Gewebes (Gewebehypoxie) führen, leiden die Patienten unter einer hohen Morbidität und Mortalität (12).

Für die Behandlung der hämolytischen Anämie infolge Sichelzellerkrankung existiert bislang keine zugelassene medikamentöse Therapie. Daher besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem spezifisch wirksamen und sicheren Medikament, das die Schwere und Häufigkeit der hämolytischen Anämie verhindern und so die Prognose und Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellerkrankung verbessern kann.

Mit Voxelotor steht die erste und bisher einzige Behandlung zur Verfügung, die beim pathophysiologischen Erstereignis des Krankheitsgeschehens, der Hemmung der HbS-Polymerisation ansetzt und somit kausal die Ausbildung der Sichelzellerkrankung verhindert. Der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) der EMA hat mit Verlängerung des Orphan Drug Status festgestellt, dass es keine zugelassene, geeignete Behandlungsoption gibt und mit Voxelotor ein erheblicher Nutzen („significant benefit“) verbunden sei (20). Somit wird mit Voxelotor eine große Versorgungslücke für diese vulnerable Patientenpopulation geschlossen (15).

Tabelle 4-88 zeigt eine Zusammenstellung aller für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor relevanten Ergebnisse der Analyse der Studie HOPE. Diese Zusammenstellung verdichtet die ausführlichen Betrachtungen der Kategorien Mortalität (4.4.2.6.3.1), Morbidität (4.4.2.6.2) und Sicherheit (4.4.2.6.3).

Tabelle 4-88: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Voxelotor für die Behandlung von Patienten mit Sichelzellerkrankheit

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Mortalität</b>			↔
<b>Morbidität</b>			↑↑
<b>Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	RR: 0,13 [0,06; 0,28] p < 0,0001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Hb-Änderung nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: 1,23 [0,86; 1,60] p < 0,001 Hedges' g: 1,03 [0,68; 1,38]	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Hb-Änderung nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: 0,99 [0,58; 1,41] p < 0,001 Hedges' g: 0,92 [0,53; 1,30]	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -26,4 [-36,1; -16,6] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -26,6 [-40,2; -12,9] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	Effekt
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – Retikulozyten (%), nach 24 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -24,8 [-37,9; -11,6] p < 0,001	<b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Prozentuale Änderung der Hämolyse – Retikulozyten (%), nach 72 Wochen</b>			
Studie HOPE	LS-MWD: -18,6 [-33,9; -3,3] p = 0,0170	<b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b>	↑↑
<b>Sicherheit</b>			↔
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 nachhaltige, 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 (Tabelle 4-88). 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.

- 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 Sichelzellerkrankung 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 (23, 24).
- Die prospektive Studie „Cooperative Study of Sickle Cell Disease“ (CSSCD) zeigte, dass die chronische Anämie der stärkste unabhängige Risikofaktor für Schlaganfall war. In einer multivariaten Analyse bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ohne Vorgeschichte eines Schlaganfalls/einer transitorischen ischämischen Attacke betrug das relative Risiko pro 1 g/dL Hb-Abnahme [RR] 1,85 [95 %-KI 1,32; 2,59] für ischämischen Schlaganfall [ $p < 0,001$ ] und 1,61 [95 %-KI 1,11; 2,35] für hämorrhagischen Schlaganfall [ $p < 0,013$ ] (25).
- Eine Längsschnittanalyse von 16.754 Patienten mit Sichelzellerkrankung zeigte einen Zusammenhang zwischen höheren Hb-Werten und einem geringeren Risiko für Endorganschäden und Schlaganfall (26).
- Ein niedriger Hb-Wert bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ist mit einem höheren Risiko für zerebrovaskuläre Erkrankungen, Albuminurie, erhöhten systolischen Druck und Mortalität verbunden. Eine Meta-Analyse mit insgesamt 41 Studien, die im Zeitraum von 1998-2019 publiziert wurde, zeigte, dass die Erhöhung des Hb-Wertes um mindestens 1 g/dL das Risiko eines Schlaganfalls um bis zu 41 %, einer Albuminurie um bis zu 53 %, eines erhöhten systolischen Drucks um bis 57 % und der Sterblichkeit um bis zu 63 % senkte (11).
- Die Patientenrelevanz des Hb-Wertes in der vorliegenden Indikation wird durch die eindeutige Korrelation von durchschnittlichem Hb-Wert und der Inzidenz von VOC unterstrichen. Abbildung 4 zeigt, dass ein höherer durchschnittlicher Hb-Wert mit einer geringeren Häufigkeit von VOC verbunden ist. Die Patienten aus der pivotalen Studie HOPE wurden nach der durchschnittlichen Hb-Konzentration stratifiziert, die während des gesamten Behandlungszeitraums von 72 Wochen erreicht wurde. Die Inzidenz von VOC war bei den Patienten in der Voxelotor-Gruppe mit den höchsten durchschnittlichen Hb-Konzentrationen (d. h.  $\geq 12$  g/dL) am geringsten (27).
- 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 für unkonjugiertes/indirektes 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.

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 VOC-Rate. Dies lässt ebenfalls auf eine bessere Blutrheologie schließen und steht im Einklang mit der Reduktion der Hämolyse-Marker. Voxelotor setzt beim pathophysiologischen Erstereignis des Krankheitsgeschehens, der Hemmung der HbS-Polymerisation, an und verhindert damit kausal die Ausbildung der Sichelzellerkrankung und die damit einhergehenden Komplikationen (15).

Unter Voxelotor verbesserten sich zudem bei mehr Patienten zu Studienbeginn vorhandene, als patientenrelevant eingestufte Beinulzera oder 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 UE zwischen Voxelotor und Placebo.

Für Voxelotor liegt für Erwachsene, Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor, da Voxelotor in der pivotalen Studie HOPE nachhaltige, 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.“

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren zur Behandlung von hämolytischer Anämie infolge Sichelzellerkrankheit als Monotherapie oder in Kombination mit Hydroxycarbamid	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO (4) (s. Abschnitt 4.2.1).

#### **4.6 Referenzliste**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Europäisches Parlament. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften; 1999 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20090807&from=NL>.
2. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html>.
3. Global Blood Therapeutics Netherlands B.V. Fachinformation Oxbryta® 500 mg Filmtabletten: Stand der Information 02/2022; 2022. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In Kraft getreten am 23.03.2022; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO\\_2021-12-16\\_iK-2022-03-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf).
5. Global Blood Therapeutics. A Phase 2a, Open-label, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Exploratory Treatment Effect of GBT440 in Adolescents with Sickle Cell Disease: GBT440-007; Statistical Analysis Plan; 11.1.2019.
6. Global Blood Therapeutics. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of Voxelotor Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease: GBT440-031; Clinical Study Protocol; 3.1.2019.
7. Global Blood Therapeutics. A Phase 3, Double-blinded, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of GBT440 (Voxelotor) Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease: GBT440-031; Statistical Analysis Plan; 3.1.2019.

8. Global Blood Therapeutics. A Phase 2a, Open-label, Single- and Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Treatment Effect of GBT440 in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease: GBT440-007; Clinical Study Report for Part A and Part B; 17.5.2019.
9. Global Blood Therapeutics. A Phase 2a, Open-label, Single- and Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Treatment Effect of GBT440 in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease: GBT440-007; Clinical Study Protocol; 15.11.2019.
10. Global Blood Therapeutics. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of Voxelotor Administered Orally to Patients with Sickle Cell Disease: GBT440-031; Final Clinical Study Report; 9.11.2020.
11. Ataga KI, Gordeuk VR, Agodoa I, Colby JA, Gittings K, Allen IE. Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and mortality in sickle cell disease: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15(4):e0229959. doi: 10.1371/journal.pone.0229959.
12. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:18010. doi: 10.1038/nrdp.2018.10.
13. Sauntharajah Y. Targeting sickle cell disease root-cause pathophysiology with small molecules. *Haematologica* 2019; 104(9):1720–30. doi: 10.3324/haematol.2018.207530.
14. Metcalf B, Chuang C, Dufu K, Patel MP, Silva-Garcia A, Johnson C et al. Discovery of GBT440, an Orally Bioavailable R-State Stabilizer of Sickle Cell Hemoglobin. *ACS Med Chem Lett* 2017; 8(3):321–6. doi: 10.1021/acsmedchemlett.6b00491.
15. Eaton WA, Bunn HF. Treating sickle cell disease by targeting HbS polymerization. *Blood* 2017; 129(20):2719–26. doi: 10.1182/blood-2017-02-765891.
16. Achebe M, Hassab H, Alkindi S, Brown RCC, Telfer P, Biemond BJ et al. Long-Term Safety and Efficacy of Voxelotor for Patients with Sickle Cell Disease: Results from an Open-Label Extension of the Phase 3 HOPE Trial. *Blood* 2021; 138(Supplement 1):3114. doi: 10.1182/blood-2021-153582.
17. Shah N, Lipato T, Alvarez O, Delea T, Lonshteyn A, Weycker D et al. Real-world effectiveness of voxelotor for treating sickle cell disease in the US: a large claims data analysis. *Expert Rev Hematol* 2022; 1–7. doi: 10.1080/17474086.2022.2031967.
18. European Medicines Agency. EMA/686000/2016: Public summary of opinion on orphan designation 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde for the treatment of sickle cell disease. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1769-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-2-hydroxy-6-2-1-isopropyl-1h-pyrazol-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1769-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-2-hydroxy-6-2-1-isopropyl-1h-pyrazol-5_en.pdf).
19. European Medicines Agency. Sponsor’s report on the maintenance of designation criteria at the time of MA or type II variation application for a designated orphan medicinal product (scientific part): EMA/OD/0000074918; 2021.

20. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report: Oxbryta, voxelotor (2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)methoxy)benzaldehyde) Treatment of sickle cell disease EU/3/16/1769; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/oxbryta-epar-orphan-maintenance-assessment-report\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/oxbryta-epar-orphan-maintenance-assessment-report_.pdf).
21. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 14.2.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Oxbryta - Voxelotor" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220214154562/dec\\_154562\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220214154562/dec_154562_de.pdf).
22. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); 2019 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
23. Carson JL et al. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.* 2012; 157:49–58.
24. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014; 2014 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/evidence-based-management-sickle-cell-disease>.
25. Ohene-Frempong K, Steven J. Weiner, Lynn A. Sleeper, Scott T. Miller, Stephen Embury, John W. Moohr et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood* 1998; (91):288–94.
26. Ershler W et al. The impact of hemoglobin level on risk of end-organ damage (eod) among patients with sickle cell disease – a large-scale, longitudinal analysis.: Abstract 1724: ASH 2020 Virtual Meeting; 2020. Verfügbar unter: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper140572.html>.
27. 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. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00059-4.
28. European Medicines Agency. Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report: Overview; Oxbryta (Voxelotor); 27.9.2021.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsordnung 2021-B-173; 2021.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten); 2019 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-429\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5933/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_TrG.pdf).
31. Higgins et al. The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE; 2020 [Stand: 15.02.2022]. Verfügbar unter: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
  32. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3):361–6. doi: 10.2105/ajph.94.3.361.
  33. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332.
  34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
  35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2020-02-20_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf).
  36. Global Blood Therapeutics. An Open-Label Extension Study of Voxelotor (GBT440) Administered Orally to Participants with Sickle Cell Disease Who Have Participated in Voxelotor Clinical Trials: GBT440-034; Interim Update (Data Cutoff: 31 December 2020); 2021.
  37. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Effect of Voxelotor Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease (GBT\_HOPE): NCT03036813, GBT440-031 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036813>.
  38. EudraCT. A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of GBT440 Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease: 2016-003370-40, GBT440-031 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003370-40](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003370-40).
  39. 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. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(6):509–19. doi: 10.1056/NEJMoa1903212.
  40. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Effect of GBT440 in Pediatrics With Sickle Cell Disease: NCT02850406, GBT440-007 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02850406>.
  41. EudraCT. A Phase 2a, Open-label, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Treatment Effect of GBT440 in Pediatric

- Participants with Sickle Cell Disease: 2016-004209-15, GBT440-007 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-004209-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004209-15).
42. WHO ICTRP. Study to Evaluate the Effect of GBT440 in Pediatrics With Sickle Cell Disease: GBT440-007 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02850406>.
  43. ClinicalTrials.gov. Study to Assess the Effect of Long-term Treatment With Voxelotor in Participants Who Have Completed Treatment in Study GBT440-031: NCT03573882, GBT440-034 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573882>.
  44. EudraCT. An Open Label Extension Study of Voxelotor (GBT440) Administered Orally to Participants with Sickle Cell Disease Who Have Participated in Voxelotor Clinical Trials: 2017-004045-25, GBT440-034 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004045-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004045-25).
  45. WHO ICTRP. An Open Label Extension Study of GBT440 Administered Orally to Patients with Sickle Cell Disease Who Have Participated in GBT440 Clinical Trials: GBT440-034;2017-004045-25-GB [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-004045-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004045-25).
  46. Achebe M, Nduba V, Hassab H, Alkindi S, Brown R, Telfer P et al. Long-term safety and efficacy of voxelotor for patients with sickle cell disease: results from an open-label extension of the phase 3 hope trial. *Hemasphere* 2022; 6(S1):9–10. Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02375341/full>.
  47. European Medicines Agency (EMA). P/0489/2020: EMA decision of 21 December 2020 on the agreement of a paediatric investigation plan and on the granting of a deferral and on the granting of a waiver for voxelotor (EMEA-002356-PIP02-20); 2020 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/pip-decision/p/0489/2020-ema-decision-21-december-2020-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-deferral\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/pip-decision/p/0489/2020-ema-decision-21-december-2020-agreement-paediatric-investigation-plan-granting-deferral_en.pdf).
  48. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“: 2. Auflage; 2020 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>.
  49. Global Blood Therapeutics. An Open Label Extension Study of Voxelotor (GBT440) Administered Orally to Participants with Sickle Cell Disease Who Have Participated in Voxelotor Clinical Trials: GBT440-034; Clinical study protocol; 2019.
  50. Kunz JB, Schlotmann A, Daubenbüchel A, Lobitz S, Jarisch A, Grosse R et al. Benefits of a Disease Management Program for Sickle Cell Disease in Germany 2011-2019: The Increased Use of Hydroxyurea Correlates with a Reduced Frequency of Acute Chest Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10(19). doi: 10.3390/jcm10194543.

51. Kunz JB, Lobitz S, Grosse R, Oevermann L, Hakimeh D, Jarisch A et al. Sick cell disease in Germany: Results from a national registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(4):e28130. doi: 10.1002/psc.28130.
52. Global Blood Therapeutics. Statistische Analysen; 2021.
53. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; 293(13):1653–62. doi: 10.1001/jama.293.13.1653.
54. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sick Cell Disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2019; 14(1):263–92. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
55. Kanter J. Crizanlizumab. Anti-P-selectin monoclonal antibody, Prevention of sickle-cell-related pain crises. *Drugs Fut* 2018; 43(7):489. doi: 10.1358/dof.2018.043.07.2835326.
56. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest* 2017; 127(3):750–60. doi: 10.1172/JCI89741.
57. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette PS. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood* 2016; 127(7):801–9. doi: 10.1182/blood-2015-09-618538.
58. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Sichelzellerkrankheiten; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellerkrankheiten/@@guideline/html/index.html>.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avelumab; 2018 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Avelumab\\_D-308.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2094/2017-10-10_Nutzenbewertung-G-BA_Avelumab_D-308.pdf).
60. Andemariam B, Achebe M, E. Leila Jerome Clay, MD, MCTS, Richard Drachtman MD, Archana Sharma DO, Alecia Nero MD et al. Real-World Experience of Patients with Sick Cell Disease Treated with Voxelotor: A Multicenter, Retrospective Study; 2021 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper153459.html>.
61. Food and Drug Administration (FDA). Approval Package for: APPLICATION NUMBER: 213137Orig1s000; 2019 [Stand: 29.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/213137Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/213137Orig1s000Approv.pdf).

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	PubMed	
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	((Voxelotor) OR (Oxbryta)) OR (GBT440) OR (GBT-440) OR (compound 36)	51.410
2	"anemia, sickle cell"[MeSH Terms] OR "anemia sickle cell"[Title/Abstract] OR "sickle cell disease"[Title/Abstract] OR "sickle cell disorder"[Title/Abstract] OR "hemoglobin s disease"[Title/Abstract] OR "hbs disease"[Title/Abstract] OR "anemia hemolytic"[Title/Abstract]	31.369
3	"randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]	1.454.689
4	"animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]	4.998.096
5	(#3) NOT (#4)	1.338.595
6	((#1) AND (#2)) AND (#5)	13

<b>Datenbankname</b>	The Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane ( <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a> )	
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2022	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keiner verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe*</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Voxelotor	41
2	Oxbryta	5
3	GBT440	21
4	GBT-440	0
5	"compound 36"	0
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	53
7	"sickle cell anemia"	1.186
8	"sickle cell disease"	1.602
9	"sickle cell disorder"	4
10	Hemoglobin S Disease	7.423
11	HbS Disease	978
12	Sickling Disorder Due to Hemoglobin S	32
13	"hemolytic anaemia"	579
14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	10.517
15	#6 AND #14	49

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister/ Studienregisterdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>	
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
1	Voxelotor OR Oxbryta OR "GBT440" OR GBT-440 OR "compound 36" AND "Sickle Cell disease"*	27
*Der Suchbegriff schließt folgende Synonyme ein: Sickle cell anemia, Hb S disease, Hb SS disease, HbS disease, Hemoglobin S Disease, Hemoglobin SS Disease, Sickle cell syndrome, Sickle-cell disorders		

<b>Studienregister/ Studienregisterdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
1	Voxelotor AND sickle cell disease*	9
2	GBT440	8
Anzahl Treffer gesamt		17
<p>Es wurden nur Synonyme und Schreibweisen miteinander kombiniert, zu denen es Treffer in der Datenbank gab.</p> <p>* Zusätzlich wurden folgende Synonyme für sickle cell disease getestet: sickle cell anemia, sickle cell syndrome, sickle cell disorder, Hb S disease, Hb SS disease, Hemoglobin S Disease. Dabei wurden nur Duplikate gefunden. Außerdem wurden zusätzlich folgende Voxelotor Synonyme getestet: Oxbryta, GBT-440, compound 36 (jeweils 0 Treffer).</p>		

<b>Studienregister/ Studienregisterdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://apps.who.int/trialsearch/">https://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022	
<b>Suchstrategie</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
1	(Voxelotor OR Oxbryta OR GBT440) AND (sickle cell disease OR sickle cell anemia OR sickle-cell disorder)	17
<p>Es wurden nur Synonyme und Schreibweisen miteinander kombiniert, zu denen es Treffer in der Datenbank gab.</p> <p>* Zusätzlich wurden folgende Synonyme für sickle cell disease getestet: Hb S disease, Hb SS disease, HbS disease, Hemoglobin S Disease, Hemoglobin SS Disease, Sickle cell syndrome (jeweils 0 Treffer). Außerdem wurden zusätzlich folgende Voxelotor Synonyme getestet: GBT-440, compound 36 (jeweils 0 Treffer).</p>		

<b>Studienregister/ Studienregisterdatenbank</b>	European Medicines Agency Clinical Data		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home">https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home</a>		
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022		
<b>Suchstrategie</b>			
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>	
1	Voxelotor*	0	
2	GBT440*	0	
3	GTB-440*	0	
4	compound 36*	0	
5	Oxbryta**	0	
* Eingabe in Advanced search, active substance name/INN			
** Eingabe in Advanced search, product name			

<b>Studienregister/ Studienregisterdatenbank</b>	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022		
<b>Suchstrategie</b>			
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Felder</b>	<b>Treffer</b>
1	Voxelotor OR Oxbryta OR GBT440 OR GBT-440 OR compound 36	Textfelder	0
2	Voxelotor OR Oxbryta OR GBT440 OR GBT-440 OR compound 36	Title	0
3	Voxelotor OR Oxbryta OR GBT440 OR GBT-440 OR compound 36	Active Substance	0
4	Voxelotor OR Oxbryta OR GBT440 OR GBT-440 OR compound 36	Product name/code	0

<b>Studienregister/ Studienregisterdatenbank</b>	Internetseite des G-BA		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/</a>		
<b>Datum der Suche</b>	04.05.2022		
<b>Suchstrategie</b>			
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>	
1	Voxelotor	0	
2	Oxbryta	0	
3	GBT440	0	
4	GBT-440	0	
5	"compound 36"	0	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Einträge*	Eingeschlossene Einträge
ClinicalTrials.gov	27	24	1 + 2**
EU-CTR	17	14	1 + 2**
ICTRP	17	15	2**
EMA Clinical Data	0	0	0
PharmNet.Bund	0	0	0
G-BA	0	0	0
Summe	∑ 62	∑ 53	∑ 8

\* Dubletten wurden an dieser Stelle unter den ausgeschlossenen Einträgen mitgezählt. Dubletten sind in der Liste der ausgeschlossenen Studien nicht aufgeführt.

\*\* Zusätzlich wurden zwei nicht-randomisierte supportive Studien (GBT440-007 und GBT440-034) eingeschlossen.

#	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov		
1	Elizabeth Yang, MD, PhD; Mednax Center for Research, Education, Quality and Safety; University of California, San Francisco; Global Blood Therapeutics; Pediatric Specialists of Virginia: Voxelotor Sickle Cell Exercise Study. NCT04581356, ESR-C006. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581356</a> .	A5
2	Emory University; Global Blood Therapeutics: The Effect of Voxelotor on Cerebral Hemodynamic Response in Children With Sickle Cell Anemia. NCT05018728, STUDY00002483. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05018728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05018728</a> .	A5
3	Global Blood Therapeutics: A Single-Dose Relative Bioavailability Study Of GBT440 300 mg Capsules in Healthy Subjects. NCT02567695, GBT440-004. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567695</a> .	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
4	Global Blood Therapeutics: A Study of the Safety, Blood Levels and Biological Effects of GBT440 in Healthy Subjects and Subjects With Sickle Cell Disease. NCT02285088, GBT440-001, 2014-003555-62. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285088">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285088</a> .	A1
5	Global Blood Therapeutics: Actigraphy Improvement With Voxelotor (ActIVe) Study. NCT04400487, GBT440-039. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400487</a> .	A5
6	Global Blood Therapeutics: An Extension Study to Further Evaluate the Safety, Tolerability of GBT440 in Patients With Sickle Cell Disease Who Participated in the Study GBT440-001. NCT03041909, GBT440-024. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03041909</a> .	A5
7	Global Blood Therapeutics: Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK and PD of Voxelotor in Patients With SCD. NCT04247594, GBT440-029. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04247594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04247594</a> .	A5
8	Global Blood Therapeutics: Drug Interaction Study of GBT440 With Caffeine, S-warfarin, Omeprazole, and Midazolam in Healthy Subjects. NCT02567682, GBT440-003. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567682</a> .	A1
9	Global Blood Therapeutics: Expanded Access Protocol for Pediatric Patients With Sickle Cell Disease Who Have No Alternative Treatment Options. NCT04724421, GBT440-041. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04724421">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04724421</a> .	A5
10	Global Blood Therapeutics: Expanded Access to Voxelotor for Patients With Sickle Cell Disease Who Have No Alternative Treatment Options. NCT03943615, GBT440-037. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943615</a> .	A5
11	Global Blood Therapeutics: Oxbryta® Product Registry An Observational Study Designed to Evaluate the Effect of Oxbryta in Individuals With SCD. NCT04930445, GBT440-4R2. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930445</a> .	A5
12	Global Blood Therapeutics: Pediatric Open-Label Extension of Voxelotor. NCT04188509, GBT440-038. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188509</a> .	A5
13	Global Blood Therapeutics: Retrospective Real World Oxbryta® Data Collection and Analysis Study. NCT04930328, GBT440-4R1. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930328</a> .	A5
14	Global Blood Therapeutics: Study to Evaluate the Effect of GBT440 on TCD in Pediatrics With Sickle Cell Disease. NCT04218084, GBT440-032. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04218084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04218084</a> .	A4
15	University of Illinois at Chicago Global Blood Therapeutics: A Voxelotor for Sickle Cell Anemia Patients at Highest Risk for Progression of Chronic Kidney Disease. NCT04335721, 2020-0047. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335721</a> .	A4

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Quelle	Ausschlussgrund
16	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris; Global Blood Therapeutics: Hemolysis Related Complications in SCD. A Phase II Study With Voxelotor. NCT05199766, APHP200750. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199766</a> .	A1
17	Global Blood Therapeutics: Single-Dose PK Study of GBT440 in Subjects With Renal Impairment. NCT03161015, GBT440-0110. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161015</a> .	A1
18	Global Blood Therapeutics: Single-Dose PK and Safety Study of GBT440 in Subjects With Hepatic Impairment. NCT03114540, GBT440-0112. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114540</a> .	A1
19	Global Blood Therapeutics: Study to Evaluate the Effect of GBT440 Administered to Subjects With IPF on Supplemental Oxygen at Rest. NCT02989168, GBT440-026. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02989168</a> .	A1
20	Global Blood Therapeutics; Mayo Clinic: Study to Evaluate Effects of Investigational Drug on Oxygenation in Healthy Volunteers Under Hypoxic Conditions. NCT03051711, GBT440-0111. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051711</a> .	A1
21	Global Blood Therapeutics: Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GBT440 Administered to Subjects With IPF. NCT02846324, GBT440-006. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846324</a> .	A1
22	Global Blood Therapeutics: A Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of GBT440 in Healthy Male Subjects. NCT02497924, GBT440-002. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497924</a>	A1
23	Global Blood Therapeutics: A Phase 4 Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Voxelotor to Improve Cerebral Blood Flow in Patients With Sickle Cell Disease. NCT05228821, GBT440-043. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228821</a>	A6
24	Global Blood Therapeutics: A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Treatment Effect of Voxelotor on Neurocognitive Function in Pediatric Participants 8 to < 18 Years of Age With Sickle Cell Disease. NCT05228834, GBT440-044. Hg. V. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05228834</a>	A6
EU Clinical Trials Register		
1	Amsterdam UMC-AMC: The effect of Voxelotor on Cerebral Perfusion and Oxygenation (Coverage Study). 2019-003766-41, COVERAGE. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003766-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003766-41</a> .	A5
2	Global Blood Therapeutics Inc.: A Phase II open label study to evaluate the effect of GBT440 on hypoxemia in subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) who are using supplemental oxygen at rest (ZEPHYR). 2017-001276-27, GBT440-026. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001276-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001276-27</a> .	A1

#	Quelle	Ausschlussgrund
3	Global Blood Therapeutics, Inc.: A Phase 2, Open Label, Multiple Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Voxelotor in Patients with Sickle Cell Disease. 2019-001838-34, GBT440-029. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001838-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001838-34</a> .	A5
4	Global Blood Therapeutics, Inc.: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Voxelotor (GBT440) in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease and an Open-label Study in Infants with Sickle Cell Disease. 2017-000903-26, GBT440-032. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000903-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000903-26</a> .	A4
5	Global Blood Therapeutics, Inc.: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of a Single Dose of Inclacumab to Reduce Re-admission in Participants with Sickle Cell Disease and Recurrent Vaso occlusive Crises. 2020-005287-60, GBT2104-132. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005287-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005287-60</a> .	A2
6	Global Blood Therapeutics, Inc.: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Safety and Efficacy of Inclacumab in Participants with Sickle Cell Disease Experiencing Vaso-occlusive Crises. 2020-005286-13, GBT2104-131. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005286-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005286-13</a> .	A2
7	Global Blood Therapeutics, Inc.: An Open-Label Extension Study of Voxelotor Administered Orally to Pediatric Participants with Sickle Cell Disease Who Have Participated in Voxelotor Clinical Trials. 2019-003144-76, GBT440-038. Hg. V. EudraCT. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003144-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003144-76</a> .	A5
International Clinical Trials Registry Platform		
1	Amsterdam UMC-AMC: Study to determine the effect of Voxelotor in patients with Sickle Cell Disease assessed by MRI to define cerebral perfusion and oxygenation, COVERAGE. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003766-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003766-41</a> .	A5
2	Elizabeth Yang, MD, PhD: Voxelotor Sickle Cell Exercise Study. ESR-C006. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581356">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581356</a> .	A5
3	Global Blood Therapeutics: Actigraphy Improvement With Voxelotor (ActIVe) Study. GBT440-039. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04400487">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04400487</a> .	A5
4	Global Blood Therapeutics: Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK and PD of Voxelotor in Patients With SCD. GBT440-029. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04247594">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04247594</a> .	A5
5	Global Blood Therapeutics: Oxbryta® Product Registry An Observational Study Designed to Evaluate the Effect of Oxbryta in Individuals With SCD. GBT440-4R2. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04930445">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04930445</a> .	A5
6	Global Blood Therapeutics: Pediatric Open-Label Extension of Voxelotor. GBT440-038. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04188509">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04188509</a> .	A5

#	Quelle	Ausschlussgrund
7	Global Blood Therapeutics: Retrospective Real World Oxbryta® Data Collection and Analysis Study. GBT440-4R1. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04930328">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04930328</a> .	A5
8	Global Blood Therapeutics: Study to Evaluate the Effect of GBT440 on TCD in Pediatrics With Sickle Cell Disease. GBT440-032. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04218084">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04218084</a> .	A4
9	Global Blood Therapeutics, Inc.: A multiple dose escalation study to evaluate the effectiveness of Voxelotor in Patients with Sickle Cell Disease. GBT440-029. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001838-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001838-34</a> .	A5
10	Global Blood Therapeutics, Inc.: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Voxelotor (GBT440) in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease and an Open-label Study in Infants with Sickle Cell Disease (HOPE Kids 2). GBT440-032. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000903-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000903-26</a> .	A4
11	Global Blood Therapeutics, Inc.: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Voxelotor (GBT440) in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease (HOPE Kids 2). GBT440-032, 2017-000903-26-GB. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000903-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000903-26</a> .	A4
12	Global Blood Therapeutics, Inc.: Study to assess the safety of Voxelotor with long-term treatment in pediatric population. GBT440-038. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003144-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003144-76</a> .	A5
13	University of Illinois at Chicago: A Voxelotor for Sickle Cell Anemia Patients at Highest Risk for Progression of Chronic Kidney Disease. 2020-0047. Hg. V. WHO ICTRP. Online verfügbar unter <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335721">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335721</a> .	A1

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GBT440-031 (HOPE)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Ziel</b></p> <p>Ziel der vorliegenden randomisierten Phase 3 Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Voxelotor in den Dosierungen 1.500 mg und 900 mg zu bewerten.</p> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Das primäre Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit von Voxelotor, gemessen an der Verbesserung von Hämoglobin im Vergleich zu Placebo.</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Voxelotor im Vergleich zu Placebo bezüglich Endpunkte zur Hämolyse, einschließlich unkonjugiertem/indirektem Bilirubin, absoluten Retikulozyten, Rektikulozyten (%) und LDH.</li> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Voxelotor im Vergleich zu Placebo auf langfristige vasookklusive Schmerzkrisen (VOC).</li> </ul> <p><b>Fragestellung</b></p> <p>Ist eine Behandlung von Patienten mit Sichelzellkrankheit mit Voxelotor einer Behandlung mit Placebo überlegen?</p> <p><b>Hypothese</b></p> <p>Der erste Hypothesentest vergleicht die Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen bei Voxelotor 1.500 mg vs. Placebo. Die Testhypothesen lauteten wie folgt:</p> <p><math>H_0: p_v = p_c</math> vs. <math>H_a: p_v \neq p_c</math></p> <p>wobei <math>p_v</math> der Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen in der Voxelotor 1.500 mg Gruppe und <math>p_c</math> der Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen in der Placebo Gruppe entsprach.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie HOPE war eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Multicenterstudie mit parallelem Gruppendesign mit Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren mit Sichelzellkrankheit (HbSS, HbSC, HbS<math>\beta</math>-Thalassämie, oder anderen Sichelzellsyndrom-Varianten).</p> <p><b>Gruppe 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Voxelotor (900 mg und 1.500 mg) im Vergleich zu Placebo.</li> <li>• Auswahl der Voxelotor-Dosis/Dosen für weitere Untersuchungen in Gruppe 3.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Gruppe 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einen fließenden Übergang von Gruppe 1 zu Gruppe 3 ermöglichen, indem die Rekrutierung und Datenerfassung bis zum Abschluss der Gruppe-1-Analyse fortgesetzt werden.</li> <li>• Falls erforderlich, konnten die Daten aus Gruppe 2 in die Analyse von Gruppe 1 einbezogen werden, um die Dosisauswahl und eventuelle Studienmodifikationen zu unterstützen.</li> <li>• Bildung der Grundlage für die primäre Analyse der Studie zur Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit von Voxelotor, in Kombination mit Gruppe 1.</li> </ul> <p><b>Gruppe 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weitere Untersuchung der Wirkung von Voxelotor bei ausgewählter/n Dosis/Dosen, z. B. in Subgruppen, wie in der primären Analyse der Studie auf Basis der Daten von Gruppe 1 und Gruppe 2 zusammen ermittelt. Änderungen zum Studiendesign finden sich in Amendment 4.0 (siehe Punkt 3b).</li> </ul> <p><b>Allokation:</b> Randomisiert</p> <p>Männliche oder weibliche Studienteilnehmer mit Sichelzellerkrankheit (HbSC, HbSS, oder HbS und HbS<math>\beta^0</math>- oder HbS<math>\beta^+</math>-Thalassämie), die eine bis zehn Episoden von VOC im letzten Jahr (den letzten 12 Monaten) hatten, sollten in jeweils drei separate Studiengruppen wie folgt randomisiert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppe 1:</b> Zu Beginn wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder oral Voxelotor 900 mg, oral Voxelotor 1.500 mg oder ein entsprechendes Placebo. Wenn der 60. Patient 12 Wochen der Behandlung erreichte, wurden die Daten der 60 Patienten entblindet und eine Analyse der Gruppe 1 durchgeführt, um die Dosisauswahl und andere mögliche Protokolländerungen für die Durchführung der Studie in Gruppe 3 zu bestimmen. Die Voxelotor Dosis/Dosen für Gruppe 3 sollten aus der unverblindeten Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sowie der PK/PD bestimmt werden.</li> <li>• <b>Gruppe 2:</b></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Randomisierung in Gruppe 2 begann mit dem 61. Patienten und sollte enden, wenn die Dosis für Gruppe 3 ausgewählt wurde. Es wurde erwartet, dass ca. 180 Patienten in einem Verhältnis von 1 : 1 : 1 in Gruppe 2 randomisiert werden, oder so lange bis die Dosis/Dosen für Gruppe 3 ausgewählt wurden (je nachdem, was zuerst eintritt).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppe 3:</b> Die Randomisierung in Gruppe 3 sollte nach der Auswahl der Voxelotor-Dosis(en) und dem Abschluss aller notwendigen Modifikationen des Studiendesigns beginnen. Die Patienten sollten zu gleichen Teilen in die Dosisarme randomisiert werden, um oral Voxelotor oder ein entsprechendes Placebo zu erhalten. Es wurde erwartet, dass die Gruppe 3, vorbehaltlich der Datenanalyse der Gruppen 1 und 2, mindestens 130 Patienten aufnehmen würde.</li> </ul> <p><b>Verblindung:</b> Doppelblind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mit Ausnahme der Entblindung in Gruppe 1 waren alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen gegenüber der randomisierten Behandlungszuweisung verblindet. Das Personal der Arzneimittelversorgung blieb während der gesamten Studie unverblindet.</li> <li>• Entblindung in Gruppe 1: Um die Analysen der Gruppe 1 zu erleichtern, wurden bestimmte Sponsorenvertreter und vom Sponsor ernannte Personen gegenüber der Behandlungszuweisung vor und während der Datenanalyse entblindet (einschließlich der Biostatistik-Vertragsforschungsunternehmen, Mitarbeiter des Sponsors für Biostatistik und Programmierung und externe Gruppen für bioanalytische PK/PD). Der Rest des Sponsor-Studienteams, einschließlich aller Mitglieder des Studienteams, die direkte Interaktionen mit den Studienzentren hatten, wurde jedoch nicht hinsichtlich der individuellen Behandlungszuweisung entblindet. Weder das Personal der Prüfzentren noch die Studienteilnehmer wurden hinsichtlich der Randomisierungszuweisung entblindet.</li> </ul> <p><b>Studienhorizont:</b> Etwa 72 Wochen (nach Randomisierung des letzten Patienten)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<b>Design:</b> Parallel, Placebo-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> Multizentrisch <b>Phase:</b> 3
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zum Originalprotokoll der Studie vom 19. Oktober 2016 (Version 1) gab es fünf Protokolländerungen, die im Folgenden zusammengefasst werden:</p> <p><b>Protokolländerung 1 vom 09. November 2016 (Amendment 1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung/Erläuterung von Einschluss- und Ausschlusskriterien, die für die vaso-okklusive Schmerzkrise (VOC) relevant sind.</li> </ul> <p><b>Protokolländerung 2 vom 19. Januar 2017 (Amendment 2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der Formulierung zur Entblindung bei medizinischer Notwendigkeit, um zu erläutern, dass der Prüfer die Befugnis hat, die Verblindung bei medizinischer Notwendigkeit aufzuheben.</li> </ul> <p><b>Protokolländerung 3 vom 18. August 2017 (Amendment 2.1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdeutlichung des Ausschlusskriteriums Nummer 8 (Anamnese einer instabilen oder sich verschlechternden Herz- oder Lungenerkrankung).</li> </ul> <p><b>Protokolländerung 4 vom 21. September 2017 (Amendment 3.0)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Vorgaben für die Behandlung mit HU während der Studie, sodass ein Therapiebeginn während der Studie nicht möglich war.</li> <li>• Analyse der Gruppe 1: Neue Formulierung hinzugefügt - "Falls erforderlich, können Patienten aus Gruppe 2 in die Analyse der Gruppe 1 eingeschlossen werden, um etwa 60 Patienten mit mindestens 12 Wochen Behandlung einzuschließen."</li> <li>• Der Stichprobenumfang von Gruppe 2 wurde auf 180 Patienten erhöht.</li> <li>• Der Stichprobenumfang wurde auf insgesamt 435 Patienten erhöht.</li> <li>• Das Hämoglobin-Einschlusskriterium wurde auf 5,5 g/dL gesenkt.</li> <li>• Das Einschlusskriterium, dass die absoluten Retikulozyten und Retikulozyten (%) beim Screening &gt; 1,5 x ULN betragen müssen, wurde entfernt.</li> <li>• Geänderte Dauer der Empfängnisverhütung auf 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen eines neuen Ausschlusskriteriums, um die Verwendung von Erythropoetin oder anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren innerhalb von 28 Tagen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder den voraussichtlichen Bedarf solcher Mittel während der Studie, auszuschließen.</li> <li>• Hinzufügen von L-Glutamin zu der erlaubten Begleitmedikation.</li> <li>• Erhöhung der Frequenz der Erfassung der EQ-5D-5L Gesundheitsfragebögen auf alle vier Wochen während der ersten 24 Wochen der Studie.</li> <li>• Änderung des Transfusionsausschlusskriteriums auf 60 Tage nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</li> <li>• Dosisanpassung: Entfernung von "der medizinische Prüfarzt sollte innerhalb von 72 Stunden benachrichtigt werden."</li> </ul> <p><b>Protokolländerung 5 vom 03. Januar 2019 (Amendment 4.0)</b></p> <p>Nach zwei Interimsanalysen wurde das Design mit dem Amendment 4.0 geändert. Das finale Studiendesign von HOPE wird wie folgt beschrieben: Insgesamt 274 Patienten, darunter 46 Jugendliche, wurden in die Gruppen 1 (n = 62) und 2 (n = 212) randomisiert und bildeten zusammen die primäre Analysepopulation (n = 274: 92 Patienten Placebo, 90 Patienten 1.500 mg Voxelotor, 92 Patienten 900 mg Voxelotor). Für die primäre Analyse der Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen, in der Voxelotor 1.500 mg mit Placebo verglichen wurde, hatte die Studie mit einer Stichprobengröße von 274 Probanden eine Power von &gt; 95 %, um einen angestrebten Behandlungsunterschied von 30 % zu detektieren, unter der Annahme einer Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen von 10 % in der Placebogruppe und unter Verwendung des exakten Fisher-Tests mit einem zweiseitigen <math>\alpha</math> von 0,0481. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten 24 Wochen an der Studie teilgenommen hatten (oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten). Die endgültige Studienanalyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten in den Gruppen 1 und 2 die Studie bis zu Woche 72 sowie die EOS-Nachbeobachtung abgeschlossen hatten (oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten).</p> <p>Im Einzelnen umfasste das Amendment 4.0 die nachfolgenden (zusätzlichen) Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Produktnamens von GBT440 auf Voxelotor.</li> <li>• Änderung der Adresse des Sponsors in:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>171 Oyster Point Blvd Suite 300 South San Francisco, CA 94080 Vereinigte Staaten von Amerika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Studienleiters: Nicholas Vlahakis, MD</li> <li>• Änderung des Analyseplans, um die Daten von allen Patienten aus Gruppe 1 und 2 zu kombinieren.</li> <li>• Verweise auf die Hauptanalysepopulation wurden entfernt.</li> <li>• Die klinische Entwicklung von GBT440 wurde aktualisiert.</li> <li>• Änderung des primären Studienziels <ul style="list-style-type: none"> <li>○ von der Verbesserung der Anämie</li> <li>○ zur Verbesserung des Hämoglobins.</li> </ul> </li> <li>• Änderung des sekundären Studienziels <ul style="list-style-type: none"> <li>○ von Sichelzellkrankheit-Symptom-Exazerbation, Sichelzellkrankheit-Schweregrad Messung (TSS), Messwerte für Anämie und Hämolyse und andere klinische Messwerte (z. B. VOC, ATS, Hospitalisierung, Erythrozyten-Transfusionen, Opioid-Behandlung)</li> <li>○ zu Endpunkten zur Hämolyse und VOC-Inzidenzrate.</li> </ul> </li> <li>• Hinzufügen der folgenden explorativen Studienziele: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sick Cell Disease Severity Measure (SCDSM)</li> <li>○ Clinical Global Impression of Change (CGIC) vom Studienpersonal erhoben– nur Gruppen 1 und 2</li> <li>○ Inzidenzrate und Zeit bis zur ersten Erythrozyten-Transfusion</li> <li>○ Schul- und/oder Arbeitsbesuch und Behandlung mit Opioiden während des Behandlungszeitraums wie im eDiary aufgezeichnet</li> </ul> </li> <li>• Änderung des explorativen Studienziels <ul style="list-style-type: none"> <li>○ von Messwerten in Bezug auf Sichelzellkrankheit-Pathophysiologie</li> <li>○ zu Messwerten in Bezug auf Sichelzellkrankheit-Pathophysiologie und deren Nutzen als pharmakodynamische Marker zu bewerten, einschließlich entzündlicher Biomarker (nur Teil 1), Nierenfunktion und Erythrozyten-Rheologie.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermöglichen der neuen Analyse von Daten der Gruppe 1 in Kombination mit den Daten der Gruppe 2 als Grundlage für die primäre Analyse der Studie.</li> <li>• Streichen der explorativen Untersuchung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ glykiertem Hämoglobin, Erythrozyten-Deformierbarkeit und Erythrozyten-Phosphatidylserin.</li> </ul> </li> <li>• Streichen der folgenden explorativen Untersuchungen von Gruppe 2 und 3: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carboxyhämoglobin</li> <li>○ Lösliches P-Selektin, VCAM, ICAM, E-Selektin, und andere explorative Messwerte, die mit der Krankheitsaktivität in Verbindung stehen können.</li> </ul> </li> <li>• Hinzufügen eines Abschnitts für Endpunkt CGI-C.</li> <li>• Entblindung wurde aktualisiert, um Patienten in Gruppe 2 während der laufenden Studie einzuschließen.</li> <li>• Ersetzen der sekundären Endpunkte durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24</li> <li>○ Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Endpunkten zur Hämolyse, einschließlich unkonjugiertem/indirektem Bilirubin, absoluten Retikulozyten, Retikulozyten (%) und LDH in Woche 24</li> <li>○ Jährliche Inzidenzrate von VOC</li> </ul> </li> <li>• Änderung der explorativen Endpunkte in: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert in Woche 48 und 72</li> <li>○ Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Endpunkten zur Hämolyse, einschließlich unkonjugiertem/indirektem Bilirubin, absoluten Retikulozyten, Retikulozyten (%) und LDH in Woche 48 und Woche 72</li> <li>○ Zeit bis zur ersten VOC.</li> <li>○ Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie</li> <li>○ Zeit bis zur ersten Erythrozyten-Transfusion</li> <li>○ Rate des Opioidkonsums, wie im eDiary aufgezeichnet</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sickle Cell Disease Severity Measure (SCDSM)</li> <li>○ EuroQol EQ-5D-5L™ health questionnaire (EQ-5D-5L™)</li> <li>○ Clinical Global Impression Scale (CGI)</li> <li>● Die Analysen zur Wirksamkeit wurden aktualisiert.</li> <li>● Neue Abschnitte wurden hinzugefügt, um die für diese Studie geplanten neuen Analysen zu beschreiben. Alpha für die Interimsanalyse basiert auf den Daten von Gruppe 1 (n = 62) und den Daten von Gruppe 1 und 2a (n = 156). Das Alphalevel für die primäre Analyse der Studie basierend auf den Daten der Gruppen 1 und 2 (n = 274) wurde daraufhin auf 0,0481 (zweiseitig) angepasst.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Alle Patienten mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Studienteilnehmer mit Sichelzellkrankheit: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Dokumentation des Sichelzellkrankheit-Genotyps (HbSS, HbSC, HbSβ-Thalassämie oder andere Sichelzellsyndrom-Varianten) kann auf einer Laboranamnese beruhen oder durch Labortests während des Screenings bestätigt werden.</li> </ol> </li> <li>2. Die Patienten hatten mindestens 1 Episode von VOC in den letzten 12 Monaten. Für die Teilnahme an der Studie war VOC definiert als eine zuvor dokumentierte Episode eines ATS oder einer akuten schmerzhaften Krise (für die es keine andere Erklärung als VOC gab), die eine Verschreibung oder die Einnahme von Analgetika gegen mäßige bis starke Schmerzen auf Anweisung des Arztes erforderte (Dokumentation musste in der Krankenakte des Patienten vor dem Screening vorhanden sein).</li> <li>3. Alter 12 bis 65 Jahre.</li> <li>4. Hämoglobin (Hb) <math>\geq 5,5</math> und <math>\leq 10,5</math> g/dL während des Screenings.</li> <li>5. Bei Patienten, die HU einnahmen, musste die Dosis von HU (mg/kg) mindestens 90 Tage vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung stabil sein und es durfte nach Ansicht des Prüfarztes</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>keine Notwendigkeit für eine Dosisanpassung oder -einleitung während der Studie zu erwarten sein.</p> <p>6. Die Patienten mussten eine 75 %ige Compliance bei der Durchführung der ePRO-Maßnahmen nachweisen, um randomisiert zu werden (die Patienten erhielten ein ePRO-Mobilgerät für mindestens 28 Tage während des Screenings). Bei Patienten, die &lt; 75% Compliance aufwiesen, konnten bis zu zwei Mal erneut die Compliance geprüft werden.</p> <p>7. Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten bereit sein, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung, vom Beginn der Studie bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments, anzuwenden und männliche Patienten mussten bereit sein, Kondome zur Empfängnisverhütung vom Beginn der Studie bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments anzuwenden.</p> <p>8. Patienten mussten eine dokumentierte informierte Einwilligung oder Zustimmung vorlegen (das Formular zur informierten Einverständniserklärung musste von jedem Patienten gelesen und unterschrieben werden; bei pädiatrischen Patienten musste sowohl die Zustimmung des gesetzlichen Vertreters oder Erziehungsberechtigten des Patienten als auch das Einverständnis des Patienten eingeholt werden).</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Jeder Patient, der eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllte, wurde von der Teilnahme ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mehr als 10 VOC innerhalb der letzten 12 Monate, die einen Krankenhaus-, Notaufnahmen- oder Arztpraxisbesuch erforderten.</li> <li>2. Stillende oder schwangere Frauen.</li> <li>3. Patienten, die regelmäßig geplante Bluttransfusionstherapie (Erythrozyten), auch als chronische, prophylaktische oder präventive Transfusion bezeichnet, erhalten oder aus irgendeinem Grund innerhalb von 60 Tagen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder zu irgendeinem Zeitpunkt innerhalb des Screeningzeitraums eine Erythrozyten-Transfusion erhalten hatten.</li> <li>4. Hospitalisierung aufgrund einer Sichelzellokrise oder eines anderen vaso-okklusiven Ereignisses innerhalb von 14 Tagen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (d. h. ein</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vasookklusives Ereignis durfte nicht innerhalb von 14 Tagen vor der Einverständniserklärung liegen).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hepatische Dysfunktion, gekennzeichnet durch Alanin-Aminotransferase (ALT) &gt; 4 × ULN.</li> <li>6. Klinisch signifikante bakterielle, Pilz-, parasitäre oder virale Infektion, die eine Therapie erforderte: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patienten mit einer akuten bakteriellen Infektion, die die Einnahme von Antibiotika erforderte, sollten das Screening verschieben, bis die Antibiotikatherapie abgeschlossen wurde.</li> <li>b. Patienten mit bekannter aktiver Hepatitis A, B oder C oder mit bekanntem humanem Immundefizienz-Virus (HIV).</li> </ol> </li> <li>7. Schwere Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bei Screening-Untersuchung; berechnet durch das Zentrallabor) &lt; 30 ml/min/1,73<sup>2</sup> oder auf chronischer Dialyse.</li> <li>8. Anamnese einer bösartigen Erkrankung innerhalb der letzten zwei Jahre vor dem ersten Behandlungstag, die eine Chemotherapie und/oder Bestrahlung erforderte (mit Ausnahme einer lokalen Therapie für nicht-melanotischen Hautkrebs).</li> <li>9. Anamnese einer instabilen oder sich verschlechternden Herz- oder Lungenerkrankung innerhalb von sechs Monaten vor der Einwilligung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt oder elektive Koronarintervention.</li> <li>b. Kongestive Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderte.</li> <li>c. Unkontrollierte klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen.</li> </ol> </li> <li>10. Jeder Zustand, der die Medikamentenabsorption beeinflusst, wie z. B. eine größere Operation am Magen oder Dünndarm (eine vorherige Cholezystektomie war zulässig).</li> <li>11. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat (oder Medizinprodukt) innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten ab dem Datum der Einverständniserklärung, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, oder aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie mit einem Prüfpräparat (oder Medizinprodukt).</li> <li>12. Unzureichender venöser Zugang, festgestellt durch den Prüfarzt/Personal vor Ort.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Medizinische, psychologische oder verhaltensbedingte Zustände, die nach Ansicht des Prüfarztes eine sichere Teilnahme ausschließen, die Auswertung der Studie beeinträchtigen, die Compliance beeinträchtigen oder eine informierte Zustimmung ausschließen.</p> <p>14. Erhalt von Erythropoietin oder anderen hämatopoetischen Wachstumsfaktoren innerhalb von 28 Tagen nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung oder voraussichtlicher Bedarf an solchen Mitteln während der Studie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studienteilnehmer wurden an 60 Studienorten in den folgenden Ländern untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vereinigte Staaten</li> <li>• Vereinigtes Königreich</li> <li>• Libanon</li> <li>• Jamaika</li> <li>• Kanada</li> <li>• Türkei</li> <li>• Frankreich</li> <li>• Italien</li> <li>• Niederlande</li> <li>• Ägypten</li> <li>• Kenia</li> <li>• Oman</li> </ul> <p>In jedem Zentrum war der leitende Prüfarzt für die Studie verantwortlich.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Voxelotor:</b></p> <p>Voxelotor wurde als 300-mg-Kapseln oder Tabletten einmal täglich oral verabreicht.</p> <p>Patienten, die 1.500 mg Voxelotor erhielten, bekamen fünf 300 mg Kapseln oder Tabletten einmal täglich.</p> <p>Patienten, die 900 mg Voxelotor erhielten, bekamen drei 300-mg-Kapseln oder Tabletten und zwei Placebokapseln oder Tabletten einmal täglich.</p> <p>Zulassungsrelevant ist ausschließlich die Dosierung mit 1.500 mg Voxelotor.</p> <p><b>Placebo:</b></p> <p>Das Placebo wurde in der passenden Form zu den 300 mg Kapseln oder Tabletten von Voxelotor einmal täglich oral verabreicht. Patienten erhielten fünf Placebo-Kapseln oder Tabletten einmal täglich.</p> <p><b>Administration:</b></p> <p>Studienteilnehmer sollten das Studienmedikament mit Wasser oder einem anderen nicht-alkoholischen Getränk einnehmen. Das Studienmedikament konnte mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Studienteilnehmer aus Gruppe 1 mussten ihr Studienmedikament morgens einnehmen und vier</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stunden vor und vier Stunden nach der Einnahme des Studienmedikaments fettreiche Mahlzeiten vermeiden. Studienteilnehmer der Gruppen 2 und 3 konnten das Studienmedikament morgens oder abends einnehmen, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit während der gesamten Studie (für Patienten der Gruppen 2 und 3 waren keine Nahrungsmittelschränkungen/-anforderungen vorgesehen).</p> <p>Wurde von den Patienten eine Dosis versäumt, sollte am nächsten Tag wieder die normale Dosis eingenommen werden.</p> <p>Die Patienten sollten angewiesen werden, das ePRO und eDiary täglich auszufüllen.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b></p> <p>Hb-Ansprechrage, definiert als Anstieg des Hb-Wertes vom Ausgangswert um &gt; 1 g/dL nach 24 Wochen. Der Hb-Wert nach 24 Wochen wurde durch den Durchschnittswert der Hb-Werte in Woche 20 und Woche 24 bestimmt. Wenn die Hb-Bewertung in Woche 20 oder Woche 24 fehlte, wurde für die Berechnung der nicht fehlende Hb-Wert verwendet.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert in Woche 24</li> <li>• Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Endpunkten zur Hämolyse, einschließlich unkonjugiertem/indirektem Bilirubin, absoluten Retikulozyten, Retikulozyten (%) und LDH in Woche 24</li> <li>• Inzidenz von Episoden schwerer Anämie (Hb &lt; 5,5 g/dL)</li> <li>• Jährliche Inzidenzrate von VOC.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Hämoglobins gegenüber dem Ausgangswert in Woche 48 und Woche 72</li> <li>• Veränderung und prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Endpunkten zur Hämolyse, einschließlich unkonjugiertem/indirektem Bilirubin, absoluten Retikulozyten, Retikulozyten (%) und LDH in Woche 48 und Woche 72</li> <li>• Zeit bis zur ersten VOC. VOC war definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verbund aus akuter schmerzhafter Krise oder ATS und den Folgenden:</li> <li>○ Mäßige bis starke Schmerzen, die mindestens zwei Stunden andauerten.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine andere Erklärung als VOC.</li> <li>○ Erfordernis oraler oder parenteraler Opioide, Ketorolac oder andere Analgetika, die von einer medizinischen Fachkraft verschrieben oder angewiesen wurden.</li> <li>○ In der war Patientenakte dokumentiert, dass der Patient von einem Arzt gesehen wurde. Alternativ kontaktierte der Patienten den Arzt innerhalb eines Werktages nach dem Ereignis.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten ATS oder Pneumonie</li> <li>• Zeit bis zur ersten Erythrozyten-Transfusion</li> <li>• Rate des Opioidkonsums, wie im eDiary aufgezeichnet</li> <li>• Schweregrad der Sichelzellerkrankheit (Sickle Cell Disease Severity Measure, SCDSM TSS)</li> <li>• EuroQol EQ-5D-5L™ health questionnaire (EQ-5D-5L™)</li> <li>• Clinical Global Impression Scale (CGI-C)</li> <li>• Schul- und/oder Arbeitsbesuch, wie im eDiary aufgezeichnet.</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetischer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK von Voxelotor, bewertet durch eine Populations-PK-Analyse unter Verwendung eines nichtlinearen gemischten Modells.</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE)</li> <li>• Abbruch auf Grund von UE.</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>UE wurden während der gesamten Studie bei jeder Visite erfasst.</p> <p><u>Screeningperiode:</u> Tag: -35 bis -1</p> <p><u>Behandlungsperiode:</u> Tag: 1, Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 60, 72 und EOT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Untersuchungen an Tag 1 sollten mindestens 30 Minuten vor der Verabreichung des Studienmedikaments durchgeführt werden und konnten an Tag -1 durchgeführt werden.</li> <li>• Visiten in Woche 2 und 6 konnten für Patienten, die in Gruppe 2 und 3</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen wurden, entfallen, bis die Datenanalyse von Gruppe 1 abgeschlossen war.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Patienten sollten eine mindestens 24-wöchige und maximal 72-wöchige Behandlung mit dem Studienmedikament durchlaufen. Das Patientenscreening sollte beendet werden, wenn etwa 300 Patienten randomisiert wurden.</li> </ul> <p><u>Follow-Up-Periode:</u> EOS (letzte Dosis plus vier Wochen)</p> <p><u>ePRO SCDSM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1, Woche 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 und 24</li> </ul> <p><u>EQ-5D-5L:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1, Woche 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 60, 72, EOT und EOS</li> </ul> <p><u>CGIC (nur Gruppe 1 und 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tag 1, Woche 12, 24, 48, 60, 72 und EOT</li> </ul> <p><u>eDiary (elektronisches Tagebuch):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das elektronische Tagebuch wurde über die gesamte Studiendauer zu jeder Visite ausgefüllt.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Protokolländerung 1 vom 09. November 2016 (Amendment 1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Überarbeitung/Erläuterung Studienendpunkte, die für die vasookklusive Schmerzkrise (VOC) relevant sind, wurden überarbeitet/erläutert.</li> </ul>
7	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Der Stichprobenumfang für die gesamte Studie wurde auf ca. 370 Patienten geschätzt (bis zu einem Maximum von ca. 435 Patienten, abhängig von der/den für die Gruppe 3 gewählten Dosis/Dosen).</p> <p>Für die Analyse wurden die Daten aller Teilnehmer der Gruppen 1 und 2 zusammengefasst und bildeten die Basis der primären Analyse der Studie.</p> <p><b>Gruppe 1:</b></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsendpunkt, Hb, wurde mittels zwei Endpunkten ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>als Veränderung von Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert</li> <li>als Responder-Endpunkt (Veränderung von Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert &gt;1 g/dL)</li> </ul> <p>Für den Endpunkt der Hb-Änderung gegenüber dem Ausgangswert gingen die Power-Berechnungen von einem mittleren Behandlungseffekt von 0,8 g/dL (Voxelotor in beiden Dosierungen minus Placebo) aus,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für Placebo war die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert gleich 0, die SD pro Gruppe betrug 0,6 g/dL. Mit N = 20 Patienten pro Arm überstieg die Power 95 %, um einen Behandlungsunterschied zwischen beiden Voxelotor-Dosen (900 mg oder 1.500 mg) versus Placebo zu erkennen. Die Power wurde für den t-Test berechnet und setzte voraus, dass die Daten normalverteilt sind. Die Schätzungen von 0,8 g/dL und 0,6 g/dL für den Behandlungseffekt bzw. die SD basieren auf Daten an Tag 90 aus den Kohorten 16 und 17 der GBT440-001-Studie.</p> <p>Für den Responder-Endpunkt in Woche 12 wurden die Voxelotor-Dosen gepoolt. Unter der Annahme von Ansprechraten von 35 % und 5 % für N = 40 nach dem Poolen der Daten aus den Gruppen mit 900 mg und 1.500 mg bzw. Placebo (N = 20) betrug die Power basierend auf dem exakten Test nach Fisher bei einem zweiseitigen Alpha = 0,05 80 %.</p> <p><b>Gruppe 2:</b></p> <p>Gruppe 2 wurde konzipiert, um eine kontinuierliche Rekrutierung zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 zu ermöglichen, während die Datenerfassung und -analyse der Gruppe 1 mit einem Minimum von 12 Wochen Follow-up fortlief, bis eine Entscheidung über die Voxelotor Dosis für Gruppe 3 getroffen wurde. Die Stichprobengröße der Gruppe 2 wurde auf der Grundlage dieser Überlegungen geschätzt und es wurde keine formale statistische Bewertung durchgeführt.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen der Analyse von Gruppe 1 (62 Patienten) und einer zweiten Analyse, die 94 Probanden aus Gruppe 2 (insgesamt 156 Patienten) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Wochen einschloss, wurde entschieden, dass die Kombination aus Gruppe 1 und allen Patienten aus Gruppe 2, also insgesamt 274 randomisierte Probanden, die Grundlage für die primäre Analyse der Studie bilden würde.</p> <p>Für die primäre Analyse der Hämoglobin-Ansprechrates, bei der Voxelotor 1.500 mg mit Placebo verglichen wurde, hatte die Studie mit ca. 90 Patienten pro Behandlungsgruppe unter der Annahme einer Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen von 10 % unter Placebo eine Power von &gt; 95 %, um einen angestrebten Unterschied von 30 % nachzuweisen, unter Verwendung des exakten Tests nach Fisher mit einem zweiseitigen Alpha von 0,0481.</p> <p><b>Gruppe 3:</b></p> <p>Der Stichprobenumfang der Gruppe 3 sollte bei der Auswahl der Voxelotor-Dosis/Dosen festgelegt werden. Zusätzliche Überlegungen konnten auch auf der Grundlage von Hauptergebnissen der Primäranalyse aus den Gruppen 1 und 2 getroffen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>werden. Mit Amendment 4.0 entfiel die Rekrutierung von Gruppe 3. Gruppen 1 und 2 wurden kombiniert.</p> <p><b>Vorzeitiger Studienabbruch</b></p> <p>Der Sponsor hatte das Recht, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe für die Beendigung der Studie konnten unter anderem das Auftreten oder der Schweregrad von UE in dieser oder anderen Studien sein, die auf eine potenzielle Gesundheitsgefährdung der Patienten hinwiesen.</p> <p>In jedem Fall einer vorzeitigen Beendigung der Studie sollte der Sponsor die Prüfarzte, die Zulassungsbehörden und die Ethik-Kommissionen schriftlich informieren und den Grund/die Gründe für die Beendigung angeben.</p> <p><b>Vorzeitiger Abbruch einzelner Patienten</b></p> <p><u>Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung</u></p> <p>Patienten konnten die Studienbehandlung aus einem der folgenden Gründe abbrechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis</li> <li>• Widerruf der Einwilligung</li> <li>• Ermessen des Prüfarztes</li> <li>• Patient steht für Nachbeobachtung nicht zur Verfügung</li> <li>• Patient ist nicht therapietreu</li> <li>• Schwangerschaft.</li> </ul> <p>Mit Ausnahme von "Widerruf der Einwilligung" und "Patient steht für Nachbeobachtung nicht zur Verfügung" nahmen Patienten, die aus einem der oben genannten Gründe von der Studienbehandlung zurücktraten, weiterhin an den Auswertungen der Studie teil. Ein Patient konnte jederzeit nach dem Ermessen des Prüfarztes in Einklang mit seinem klinischen Urteil von der Studienbehandlung ausgeschlossen werden.</p> <p><u>Vorzeitiger Abbruch der Studienteilnahme</u></p> <p>Die Patienten wurden darüber informiert, dass es ihnen freistand, jederzeit und aus jedem Grund die Studienteilnahme zu beenden. Der Prüfer musste jeden Patienten, der dies wünschte, von der Studie ausschließen. Es mussten jedoch alle Anstrengungen zur Weiterverfolgung der Patienten unternommen werden, die ihre Einwilligung nicht für die gesamte Dauer der Studie bis zur Enduntersuchung zurückzogen. Für Gruppe 1 war die Enduntersuchung in der 12. Woche. Für die Gruppen 2 und 3 war die Enduntersuchung in Woche 24 vorgesehen. Patienten, die um ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie baten (ihre Einwilligung zurückzogen), sollten ermutigt werden, an den Tests und Auswertungen teilzunehmen, die für die Untersuchung bei vorzeitiger Beendigung der Studie aufgeführt wurden. Wenn ein Patient vor Abschluss der Studie ausschied, waren das</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Datum und der Grund des Ausscheidens auf dem CRF zu dokumentieren.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde zentral über ein IXRS (interactive response system) durchgeführt. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung innerhalb der Randomisierungsstrata verwendet. Die Teilnahmefähigkeit sollte vor der Randomisierung an Studientag 1 bestätigt werden (erster Tag der Behandlung).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten nach HU-Behandlung zum Studienbeginn (ja/nein), geografischer Region (Nordamerika, Europa, Sonstige) und Alter (Jugendliche, 12 bis <18 Jahre und Erwachsene, 18 Jahre) stratifiziert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral über ein IXRS durchgeführt. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung innerhalb der Randomisierungsstrata verwendet. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten nach HU-Behandlung zum Studienbeginn (ja/nein), geografischer Region (Nordamerika, Europa, Sonstige) und Alter (Jugendliche, 12 bis <18 Jahre und Erwachsene, 18 Jahre) stratifiziert.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral über ein IXRS durchgeführt.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Mit Ausnahme der Entblindung in Gruppe 1 waren alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personen (d. h. Mitarbeiter am Studienort und Patienten, Prüfer, Personal des Auftragsforschungsinstituts, Personal des Sponsors) gegenüber der randomisierten Behandlungszuweisung verblindet. Um die Analysen der Gruppen 1 und 2a zu ermöglichen, wurden bestimmte Vertreter und Beauftragte des Sponsors vor und während der Analyse hinsichtlich der Behandlungszuweisungen entblindet (einschließlich des biostatistischen Auftragsforschungsunternehmens, des Personals für Biostatistik und Programmierung sowie externer Gruppen für die bioanalytische PK/PD). Das Personal für die Arzneimittelversorgung blieb während der gesamten Studie unverblindet. Die Verpackungsvorgänge der Medikamente waren unverblindet (jede Dosis wurde separat verblistered und etikettiert). Die Verblindung erfolgte während des Etikettierungsvorgangs mit der Angabe der

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verblindeten Chargennummer auf dem Etikett der Blisterkarte.</p> <p><b>Entblindung in Gruppe 1:</b></p> <p>Um die Analysen der Gruppe 1 zu erleichtern, wurden bestimmte Sponsorenvertreter und vom Sponsor ernannte Personen gegenüber der Behandlungszuweisung vor und während der Datenanalyse entblindet (einschließlich der Biostatistik-Vertragsforschungsunternehmen, Mitarbeiter des Sponsors für Biostatistik und Programmierung und externe Gruppen für bioanalytische PK/PD). Der Rest des Sponsor-Studienteams, einschließlich aller Mitglieder des Studienteams, die direkten Kontakt mit den Studienzentren hatten, wurde jedoch nicht hinsichtlich der individuellen Behandlungszuweisung entblindet. Weder das Personal der Prüfzentren noch die Studienteilnehmer wurden hinsichtlich der Randomisierungszuweisung entblindet.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p><b>Placebo:</b></p> <p>Placebo wurde in der passenden Form zu den 300 mg Kapseln oder Tabletten von Voxelotor einmal täglich oral verabreicht. Patienten erhielten fünf Placebo-Kapseln oder Tabletten einmal täglich.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen</b></p> <p><b>Intention-to-treat (ITT) Population</b></p> <p>Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, wurden in die ITT-Population eingeschlossen. Die Patienten wurden auf Basis der Behandlungsgruppe analysiert, der sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden.</p> <p>Dies war die primäre Population für die Wirksamkeitsanalyse.</p> <p><b>Modified Intention-to-treat (mITT) Population</b></p> <p>Alle Patienten, die in eine Behandlungsgruppe randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die mITT Population eingeschlossen. Die Patienten wurden auf der Grundlage der Behandlungsgruppe analysiert, der sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden. Ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte, z. B. die Hb-Ansprechrage (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen, konnten auf Grundlage der mITT-Population als unterstützende Analyse analysiert werden.</p> <p><b>Sicherheitspopulation</b></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Die Patienten wurden auf der Grundlage der erhaltenen Studienbehandlung analysiert. Dies war die primäre Population für Sicherheitsanalysen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>PK-Population</b></p> <p>Die PK-Population bestand aus allen Patienten, die das aktive Studienmedikament erhalten und mindestens eine gemessene Konzentration zu einem geplanten PK-Zeitpunkt nach Beginn der Verabreichung hatten. Wenn bei einem Patienten eine Nichteinhaltung der Dosierung festgestellt wurde oder unvollständige Daten, Verstöße gegen das Studienprotokoll oder klinische Ereignisse, die die PK beeinflussten vorlagen, wurde von Fall zu Fall entschieden, ob diese in die Analyse einbezogen wurden. Patienten aus dieser Population wurden für alle PK-Zusammenfassungen verwendet.</p> <p><b>Statistischer Analyseplan (SAP)</b></p> <p>Anwendung fand der statistische Analyseplan (SAP) der Studie HOPE vom 03. Januar 2019.</p> <p><b>Ausgangswerte</b></p> <p>Die Ausgangswert-Messungen für die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen waren der Durchschnitt der Werte vor der Behandlung (z. B. Screening und Tag 1 vor der Behandlung). Für Sichelzellerkrankungsspezifische PRO-Endpunkte, z. B. TSS, war der Ausgangswert der Durchschnitt der nicht fehlenden Scores während der 28- bis 35-tägigen Screening-Periode.</p> <p><b>Statistische Auswertungen</b></p> <p>Alle statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau (Alpha) von 0,05 durchgeführt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die Studiendaten wurden mit Hilfe von Tabellen, Abbildungen und Datentabellen berichtet. Deskriptive statistische Methoden wurden verwendet, um die Daten der Studie zusammenzufassen. Kontinuierliche Variablen wurden deskriptiv zusammengefasst unter Verwendung der Anzahl der Probanden (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), CV %, sofern zutreffend, Median, Minimum, Maximum, IQR und, sofern zutreffend, geometrisches Mittel. Kategoriale Variablen wurden deskriptiv zusammengefasst, indem die Anzahl (Häufigkeit) und der Prozentsatz in jeder Kategorie angegeben wurden. Kaplan-Meier- oder kumulative Inzidenzkurven wurden verwendet, um die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen oder wiederkehrenden Ereignissen darzustellen. Daten von Patienten, die Tagebuchdaten zur Verfügung stellten, aber die Behandlung abbrachen und weiter an der Studie teilnahmen, wurden in die Analyse einbezogen. Die Hypothesentests wurden für den primären und ausgewählte Endpunkte durchgeführt.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, wurden die Datentabellen nach Behandlungsgruppe, Teilnehmernummer und dann, falls zutreffend, nach Besuchs- oder Beurteilungsdatum innerhalb jeder Teilnehmernummer sortiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die statistischen Analysen wurden mit dem SAS® System Version 9.4 oder einer aktuelleren Version durchgeführt. Alle Analysen wurden formalen Verifikationsverfahren unterzogen. Insbesondere wurden die Ergebnisse mit Hilfe eines unabhängigen Programms verifiziert, bevor die Entwürfe der statistischen Analysen herausgegeben wurden. Alle Dokumente wurden vom leitenden Statistiker verifiziert, um die Genauigkeit und Konsistenz der Analysen sicherzustellen.</p> <p><b>Wirksamkeitsanalysen</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Für die primäre Analyse der Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) wurden die Daten der einzelnen Patienten bis Woche 24 einbezogen.</p> <p>Die Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen wurde mit einem exakten allgemeinen Assoziationstest nach Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) mit Imputationsregeln analysiert. Jede Voxelotor-Dosisgruppe (900 mg und 1.500 mg) wurde mit Placebo verglichen, wobei für die stratifizierte Randomisierung die Faktoren HU-Behandlung zum Studienbeginn, die Altersgruppe und die geografische Region verwendet wurden.</p> <p><i>Zusätzliche Analysen für Hämoglobin</i></p> <p>Die Veränderung des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert über die Zeit bis zu Woche 24 wurde mit MMRM-Modell analysiert. Die Terme für den festen Effekt umfassten die Behandlung, Studienvisite, Interaktion zwischen Behandlung und Studienvisite, HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe und geografische Region. Der Hb-Wert zu Studienbeginn war eine kovariante Variable. Die Variabilität innerhalb der Patienten wurde mit einer unstrukturierten Kovarianzmatrix modelliert. Fehlende Daten aufgrund eines vorzeitigen Studienabbruchs oder einer verpassten Visite wurden für diese Analyse nicht imputiert. Fehlende Daten aufgrund von VOC, VOC-Hospitalisierung oder Erythrozyten-Transfusion wurden imputiert.</p> <p>Die Veränderung des Hämoglobins vom Ausgangswert bis Woche 48 und Woche 72 wurde auf ähnliche Weise analysiert mit den verfügbaren Daten zum Zeitpunkt des klinischen Cut-Off-Datums der primären Analyse.</p> <p>Der adjustierte Mittelwert (lsmean) der Hb-Änderung gegenüber dem Ausgangswert bei jeder Visite, geschätzt über das MMRM-Modell, mit dem geschätzten Standardfehler und 95 %-KI wurde in tabellarischer und grafischer Form dargestellt. Die Differenz der adjustierten Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95 %-KI der Differenz wurden angegeben.</p> <p>Die Hb-Verschlechterung wurde in einer Shift-Tabelle für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inzidenzen von Hb &lt; 5,5 g/dL nach dem Ausgangswert wurden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst, sowie die Inzidenz von Hb-Änderung gegenüber dem Ausgangswert &lt; -2 g/dL.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit einem Hb-Wert von <math>\geq 10</math> g/dL in Woche 24 wurde untersucht.</p> <p>Alle oben genannten Analysen basieren auf Daten mit Imputation für Erythrozyten-Transfusion, VOC und VOC-Hospitalisierung, sofern zutreffend. Die Analyse der Hb-Ansprechrates (&gt; 1 g/dL) nach 24 Wochen wurde außerdem wiederholt mit beobachteten Daten ohne Imputation wiederholt, um die Robustheit der Daten zu beurteilen.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Wenn nicht anders angegeben, wurden die Daten für Woche 24 analysiert. Datenzusammenfassungen nach Woche 24 wurden tabellarisch ausgewertet.</p> <p><i>Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 bei Endpunkten zur Hämolyse</i></p> <p>Die prozentuale Veränderung des unkonjugierten/indirekten Bilirubins, der absoluten und prozentualen Retikulozyten und der LDH von dem Ausgangswert zu Woche 24 wurden mit einem MMRM-Modell analysiert und in tabellarischer und grafischer Form zusammengefasst wie die Veränderung des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24.</p> <p>Zusätzlich wurden die absoluten und prozentualen Veränderungen vom Ausgangswert bis Woche 24 in jedem Endpunkt zur Hämolyse, einschließlich der absoluten und prozentualen Retikulozyten und des unkonjugierten/indirekten Bilirubins, durch eine tabellarische Darstellung der deskriptiven Statistik nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p>Wenn einer der berichteten Labormesswerte unterhalb der unteren Bestimmungsgrenze oder oberhalb der oberen Bestimmungsgrenze lag, wurde der numerische Grenzwert in der MMRM-Modellierung und der Tabellierung der deskriptiven Statistik verwendet.</p> <p><i>VOC bis Woche 72</i></p> <p>Die Anzahl der VOC-Ereignisse wurde mittels eines negativen Binomialmodells mit der unabhängigen Variablen der Behandlungsgruppe modelliert und um die für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren adjustiert. Zusätzliche Risikofaktoren, einschließlich der Anzahl von VOC-Ereignissen in den 12 Monaten vor der Randomisierung, wurden ebenfalls untersucht.</p> <p>Die Mean Cumulative Function der VOC-Ereignisse wurde methodisch mit der Analyse der wiederkehrenden Ereignisse dargestellt.</p> <p>Die jährliche Inzidenzrate wurde für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diese Analysen wurden in einer Follow-up-Analyse wiederholt, wenn die Patienten 72 Wochen der Studienteilnahme erreichten oder die Studie vorzeitig beendeten.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Die Sicherheitsanalyse wurde an allen Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten hatten, wobei die Gruppen 1 und 2 kombiniert wurden. Alle Sicherheitsbeurteilungen, einschließlich UE, klinische Laborwerte, Vitalparameter, körperliche Untersuchungen, 12-Kanal-EKG-Ergebnisse und Echokardiogramme wurden in einer deskriptiven Statistik zusammengefasst.</p> <p><b>Imputation von fehlenden Daten in der Wirksamkeitsanalyse (Hb-Ansprechen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn die Hb-Messung sowohl in Woche 20 als auch in Woche 24 aufgrund von Dropout, VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierung fehlte: Der Patient wurde als Non-Responder behandelt. Wenn der Hb-Wert zu einem der zwei Zeitpunkte nicht fehlte, basierte die Bewertung des Hb-Ansprechens auf dem nicht fehlenden Hb-Wert.</li> <li>• Beginn der HU-Behandlung nach der Randomisierung und vor Woche 24: Der Patient wurde als Non-Responder behandelt.</li> <li>• Erythrozyten-Transfusionen: Patienten, die innerhalb von 8 Wochen (12 Wochen für die Sensitivitätsanalyse) nach der Hb-Auswertung in Woche 24 eine Transfusion aufgrund einer Anämie erhielten, wurden als Non-Responder eingestuft. Bei Patienten, die aus anderen Gründen als Anämie innerhalb von 8 Wochen (12 Wochen für die Sensitivitätsanalyse) nach der Auswertung des Hb-Wertes in Woche 24 eine Transfusion erhielten, wurde der Hb-Wert in Woche 24 mit dem letzten Hb-Wert vor der Transfusion imputiert.</li> </ul> <p><b>Imputation von fehlenden Daten in der Wirksamkeitsanalyse (Endpunkte zur Hämolyse, Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und Reduktion der Hämolyse)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlende Daten aufgrund des Ausscheidens von Patienten: Bei der primären Analyse für diesen Endpunkt (MMRM) wurde von fehlenden Daten nach dem Zufallsprinzip (MAR) ausgegangen, und es erfolgt keine Imputation.</li> <li>• Patienten, die nach der Randomisierung eine HU-Behandlung anfangen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Daher wurden in dieser Analyse</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nur Auswertungen vor Beginn der HU-Behandlung verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlende Hämolysedaten in Woche 24 aufgrund von VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierung: Für die primäre Analysemethode der Hämolyse-Messwerte (MMRM) wurde von fehlenden Daten nach dem Zufallsprinzip (MAR) ausgegangen, und es erfolgte keine Imputation. Für die Sensitivitätsanalyse wurde als Imputationsregel für fehlende Auswertungen aufgrund von VOC oder VOC-bedingter Hospitalisierungen die Hämolyse-Messung von der letzten Auswertung zugewiesen, die vor dem Beginn der VOC oder der VOC-bedingten Hospitalisierungen (einschließlich Screening und Tag 1) stattfand.</li> <li>• Erythrozyten-Transfusionen: Unabhängig davon, ob Daten fehlten, wurden die Hämolyse-Laborergebnisse nach der Transfusion durch Zuweisung der Hämolysemessung der letzten Auswertung vor der Transfusion (einschließlich Screening und Tag 1) berechnet. Alle Hämolyse-Laborergebnisse, die am Transfusionsdatum begannen und 8 Wochen danach endeten, wurden für die MMRM-Analyse der Endpunkte zur Hämolyse und die Bewertung der Hämolyse-Reduktion in Woche 24 imputiert. Alle Hämolyse-Laborergebnisse, die am Transfusionsdatum begannen und 12 Wochen später endeten, wurden für die entsprechende Sensitivitätsanalyse imputiert. Die Imputation für den Hb-Wert wurde in gleicher Weise auf alle Hämolysemessungen für die Analysen zur Veränderung gegenüber dem Ausgangswert angewandt.</li> </ul> <p><b>Imputation von unvollständigen Datumsangaben</b></p> <p>Ein unvollständiges Datum war jedes Datum, für das entweder der Tag, der Monat oder das Jahr unbekannt, aber nicht alle drei unbekannt waren. Ein unvollständiges Datum trat auf, wenn das genaue Datum, an dem ein Ereignis begann oder endete von einem Patienten nicht ermittelt werden konnte. Für viele der Analysen war ein vollständiges Datum notwendig, um zu bestimmen, ob das Ereignis in die Analyse aufgenommen werden sollte (d. h. ob das Ereignis behandlungsbedürftig war) oder um die Dauer eines Ereignisses zu bestimmen. In solchen Fällen wurden unvollständige Daten wie folgt imputiert.</p> <p>Bei Begleitmedikation erlaubte das Fallberichtsformular, dass das Startdatum einen unbekanntem Tag und/oder Monat hatte.</p> <p><u>Startdatum für Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur der Starttag fehlte: Tag wurde auf den ersten Tag des Monats (d. h. 1) gesetzt mit der folgenden Ausnahme: Wenn das unvollständige Datum in denselben Monat und dasselbe Jahr fiel wie der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beginn der Behandlung, wurde das Datum des Beginns der Begleitmedikation als das Startdatum der Behandlung genommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Starttag und -monat fehlten: Tag und Monat wurden auf den ersten Tag des Jahres (d. h. der 1. Januar) gesetzt mit der folgenden Ausnahme: Fiel das unvollständige Datum in dasselbe Jahr wie das Startdatum der Behandlung, wurde das Datum des Beginns der Begleitmedikation als das Startdatum der Behandlung genommen.</li> </ul> <p><u>Enddatum für Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur der Endtag fehlte: Der Tag wurde auf den letzten Tag des Monats (d. h. 28, 29, 30 oder 31) gesetzt.</li> <li>• Endtag und -monat fehlten: Tag und Monat wurden auf den letzten Tag des Jahres (d. h. 31. Dezember) gesetzt.</li> </ul> <p>Bei unerwünschten Ereignissen erlaubte das Fallberichtsformular, dass das Datum einen unbekanntes Tag hatte. Wenn der Tag fehlte, wurde in einer Frage auf dem Fallberichtsformular gefragt, ob das Ereignis vor der ersten Dosis begann.</p> <p><u>Startdaten für unerwünschte Ereignisse, bei denen das Ereignis vor der ersten Dosis auftrat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur der Starttag fehlte: Tag wurde auf den ersten Tag des Monats (d. h. 1) gesetzt mit der folgenden Ausnahme: Wenn das unvollständige Datum in denselben Monat und dasselbe Jahr fiel wie der Behandlungsbeginn, dann wurde für das Datum des Beginns des unerwünschten Ereignisses der Tag vor dem Datum des Behandlungsbeginns genommen.</li> </ul> <p><u>Startdaten für unerwünschte Ereignisse, bei denen das Ereignis nicht vor der ersten Dosis lag</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur der Starttag fehlte: Wenn das unvollständige Datum in denselben Monat und dasselbe Jahr wie das Startdatum der Behandlung fiel, wurde das Startdatum des unerwünschten Ereignisses auf das Startdatum der Behandlung gesetzt. Andernfalls wurde der Tag auf den ersten Tag des Monats (d. h. 1) gesetzt, solange das imputierte Datum nicht vor dem Beginn der Behandlung lag.</li> </ul> <p><u>Enddaten für unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur der Endtag fehlte: Der Tag wurde auf den letzten Tag des Monats (d. h. 28, 29, 30 oder 31) gesetzt.</li> </ul> <p>Für die Exposition mit dem Studienmedikament erlaubte das Fallberichtsformular, dass das Datum</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		einen unbekanntem Tag hatte. Aufgrund der täglichen Dosierung wurden unvollständige Datumsangaben jedoch nicht imputiert. Alle unvollständigen Datumsangaben wurden in den Datenauflistungen ohne Imputation der fehlenden Tage und/oder Monaten angezeigt (z. B. JAN2017, 2015).
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die nachfolgenden Subgruppen wurden untersucht, um die interne Konsistenz der Studienergebnisse zu bewerten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe (Jugendliche, 12 bis &lt;18 Jahre; und Erwachsene, 18 bis 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Abstammung (Arabisch/Mittlerer Osten, schwarz oder afroamerikanisch)</li> <li>• (Nordamerika, Europa, andere)</li> <li>• HU-Behandlung zum Studienbeginn (ja, nein)</li> <li>• VOC-Vorgeschichte (1 Episode, &gt; 1 Episode)</li> <li>• Hb-Ausgangswert</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Für Studie gescreente Patienten: n = 449 Randomisiert (ITT-Population): n = 274 Behandelte Patienten (mITT/SP): n = 271 Placebo: n = 91 Voxelotor 900 mg: n = 92 Voxelotor 1.500 mg: n = 88 Studie beendet, nach 72 Wochen: n = 199 Placebo: n = 66 Voxelotor 900 mg: n = 70 Voxelotor 1.500 mg: n = 63
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden in 60 Studienzentren 274 Patienten randomisiert. <ul style="list-style-type: none"> <li><b>a) Randomisierung</b> 92 Patienten Placebo 92 Patienten Voxelotor 900 mg 90 Patienten Voxelotor 1.500 mg</li> <li><b>b) Erhalt der Intervention</b> 91 Patienten Placebo 92 Patienten Voxelotor 900 mg 88 Patienten Voxelotor 1.500 mg</li> <li><b>c) Analyse des primären Zielkriteriums (mITT)</b> 91 Patienten Placebo 92 Patienten Voxelotor 900 mg 88 Patienten Voxelotor 1.500 mg</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Placebo:</b> Insgesamt 26 Patienten brachen die Studie aus den folgenden Gründen vorzeitig ab:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: 6 (6,5 %)</li> <li>• Zurückziehen der Einverständniserklärung: 10 (10,9 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 1 (1,1 %)</li> <li>• Patient ist nicht therapietreu: 3 (3,3 %)</li> <li>• Schwangerschaft: 1 (1,1 %)</li> <li>• Sonstiges: 5 (5,4 %)</li> </ul> <p><b>Voxelotor 900 mg:</b> Insgesamt 22 Patienten brachen die Studie aus den folgenden Gründen vorzeitig ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: 6 (6,5 %)</li> <li>• Zurückziehen der Einverständniserklärung: 12 (13,0 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 2 (2,2 %)</li> <li>• Patient steht für Nachbeobachtung nicht zur Verfügung: 1 (1,1 %)</li> <li>• Patient ist nicht therapietreu: 1 (1,1 %)</li> </ul> <p><b>Voxelotor 1.500 mg:</b> Insgesamt 27 Patienten brachen die Studie aus den folgenden Gründen vorzeitig ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschtes Ereignis: 11 (12,2 %)</li> <li>• Zurückziehen der Einverständniserklärung: 6 (6,7 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: 1 (1,1 %)</li> <li>• Patient steht für Nachbeobachtung nicht zur Verfügung: 1 (1,1 %)</li> <li>• Patient ist nicht therapietreu: 5 (5,6 %)</li> <li>• Sonstiges: 3 (3,3 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 13. Dezember 2016 (Erster Patient zur ersten Visite) Ende der Studie: 08. Oktober 2019 (Letzter Patient zur letzten Visite)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig nach 72 Wochen beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

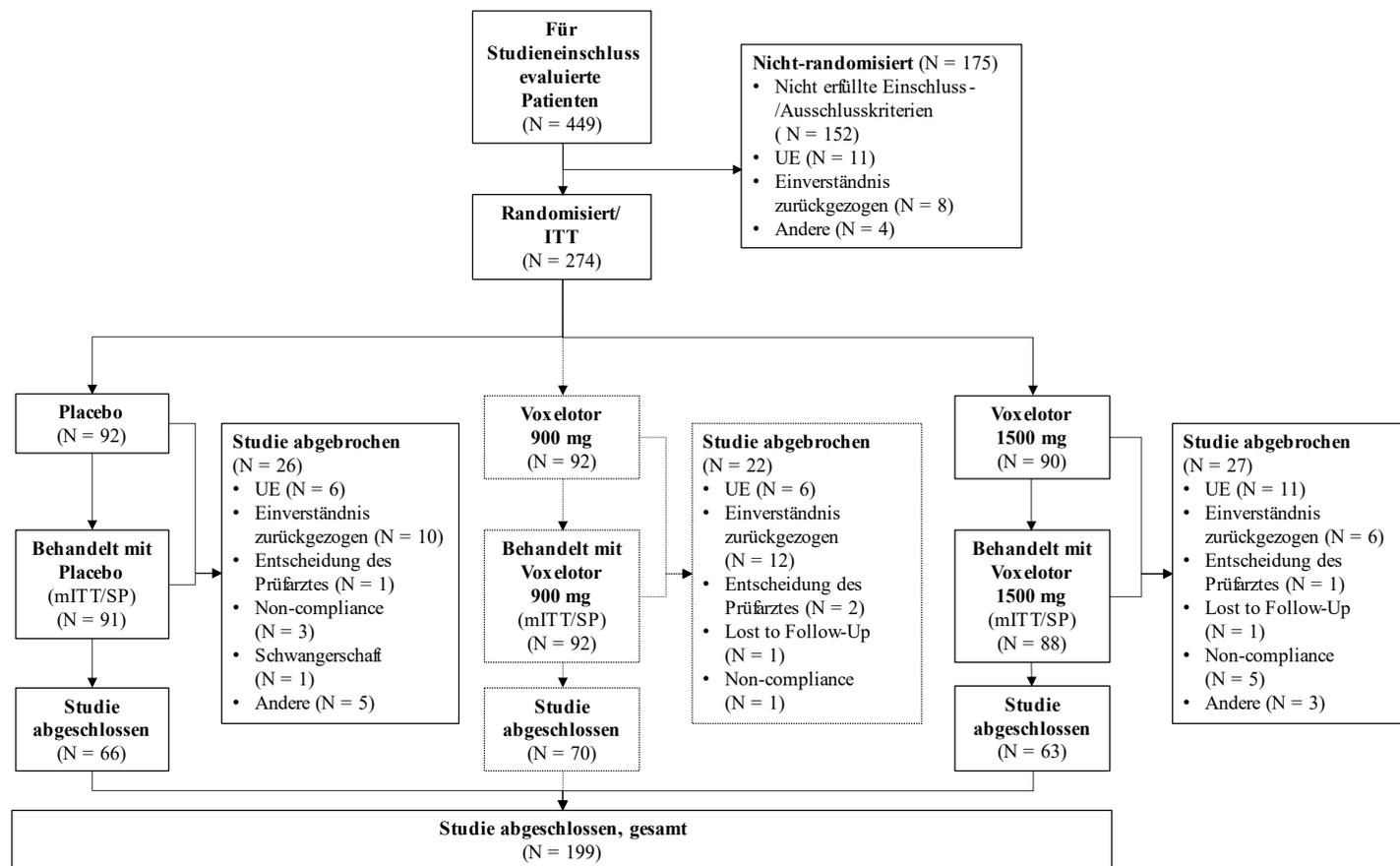


Abbildung 9: Flow-Chart gemäß CONSORT für Studie HOPE (GBT440-031)

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; mg: Milligramm; mITT: modified Intention-to-treat; SP: Sicherheitspopulation; UE: Unerwünschtes Ereignis  
 Quelle: (1)

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GBT440-007 (Part B) nach TREND

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> A Phase 2a, Open-label, Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Exploratory Treatment Effect of GBT440 in Adolescents with Sickle Cell Disease</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Die multizentrische, offene klinische Studie der Phase 2a untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Voxelotor bei pädiatrischen Patienten mit Sichelzellerkrankung und besteht aus drei Teilen (A, B und C). Teil A wurde konzipiert, um die PK und Sicherheit einer Einzeldosis von Voxelotor bei Patienten im Alter von 6 bis einschließlich 17 Jahren zu untersuchen. Teil B diente der Untersuchung der Wirksamkeit (einschließlich der Auswirkungen auf die Messung von Anämie und Hämolyse sowie der zerebralen Hämodynamik), der PK und der Sicherheit von Voxelotor bei einmal täglicher Verabreichung über 24 Wochen bei Patienten im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren. Teil C wurde entwickelt, um die Wirksamkeit (einschließlich der Auswirkungen auf die zerebrale Hämodynamik und Messungen der Anämie und Hämolyse), PK und Sicherheit von Voxelotor, verabreicht als QD über 48 Wochen, bei Patienten mit Sichelzellerkrankung im Alter von 4 bis einschließlich 17 Jahren zu untersuchen, die eine erhöhte oder bedingte Transkranielle Dopplersonographie (TCD)-Flussgeschwindigkeit haben, wie durch TCD-Ultraschographie ermittelt.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Auf den Mechanismus der Sichelzellerkrankung ausgelegte Therapien, die den Verlauf von Sichelzellerkrankung verändern können, werden dringend benötigt. Auf der Grundlage der Beobachtung, dass Voxelotor bei erwachsenen und jugendlichen Patienten gut vertragen wurde und eine signifikante und nachhaltige Verbesserung des Hb-Wertes und der Hämolyse im Vergleich zur Standardtherapie, einschließlich HU, zeigte, ist eine Bewertung der Wirkung von Voxelotor bei pädiatrischen Patienten gerechtfertigt, von denen man annimmt, dass sie potenziell den größten Nutzen von einer krankheitsmodifizierenden Therapie haben.
<b>Methoden</b>		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobenahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p><b>Einschlusskriterien:</b> Jedes der folgenden Einschlusskriterien musste erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männlich oder weiblich mit homozygoter Hämoglobin SS (HbSS) oder Hämoglobin S beta<sup>0</sup> Thalassämie (HbS β<sup>0</sup> thal).</li> <li>2. Alter: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil A: 6 bis 17 Jahre alt. (Kohorte 1: 12-17 und Kohorte 2 6-11)</li> <li>• Teil B: 12 bis 17 Jahre alt</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil C: 4 bis 17 Jahre alt</li> </ul> <p>3. Ein Patient, der HU einnahm, konnte eingeschlossen werden, wenn die Dosis seit mindestens drei Monaten stabil war und keine Dosisanpassung während der Studie und keine Anzeichen einer hämatologischen Toxizität erkennbar waren.</p> <p>4. Hämoglobin (Hb):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil A: Keine Einschränkung</li> <li>• Teil B: Hb ≤ 10,5 g/dL</li> <li>• Teil C: Hb ≤ 10,5 g/dL</li> </ul> <p>5. Die schriftliche Einverständniserklärung der Eltern/Erziehungsberechtigten und des Patienten wurde gemäß den Richtlinien und Anforderungen des Institutional Review Board (IRB)/Ethikkomitees (EC), in Übereinstimmung mit den ICH-Richtlinien eingeholt.</p> <p>6. Patienten (nur Teil B) der Studie mussten mindestens 14 Tage ePRO-Daten haben, um in die Studie aufgenommen zu werden. Es lag im Ermessen des Prüfers zu entscheiden, ob ein Patient, der aufgrund einer fehlenden ePRO-Erfassung in den Ausgangsdaten nicht in die Studie aufgenommen wurde, für ein erneutes Screening eingeladen werden konnte.</p> <p>7. Sexuell aktive Patientinnen mussten zustimmen, während des gesamten Studienzeitraums und für 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Sexuell aktive Patienten mussten zustimmen, während des gesamten Studienzeitraums und für 30 Tage nach Absetzen des Studienmedikaments auf Geschlechtsverkehr zu verzichten oder bereit sein, Kondome zur Empfängnisverhütung anzuwenden.</p> <p>8. Frauen im gebärfähigen Alter mussten vor der Verabreichung des Studienmedikaments einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen.</p> <p>9. Ausreichender venöser Zugang, um die Entnahme von PK-Proben und die Überwachung von Laborparametern (Sicherheit) nach Ansicht des Prüfarztes zu ermöglichen.</p> <p>10. Nur für Teil C: Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mussten eine TCD-Geschwindigkeit ≥ 140 cm/s aufweisen, die zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Screenings gemessen wurde.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten waren für diese Studie nicht geeignet, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <p>1. Eines der folgenden behandlungsbedürftigen Ereignisse innerhalb von 14 Tagen nach Unterzeichnung der informierten Einverständniserklärung (ICF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasookklusive Schmerzkrise (VOC)</li> <li>• Akutes Thoraxsyndrom (ATS)</li> <li>• Milz-Sequestrations-Krise</li> <li>• Daktylitis</li> </ul> <p>2. Benötigt chronische Transfusionstherapie</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Schlaganfall in der Vorgeschichte oder Erfüllung der Kriterien für eine primäre Schlaganfallprophylaxe (Vorgeschichte mit zwei TCD-Messungen <math>\geq 200</math> cm/sec)</p> <p>4. Transfusion innerhalb von 30 Tagen vor der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</p> <p>5. Nierenfunktionsstörung, die eine chronische Dialyse erfordert oder Kreatinin <math>\geq 1,5</math> mg/dL</p> <p>6. Hepatische Funktionsstörung, gekennzeichnet durch Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>&gt;4 \times</math> ULN altersgemäß normal</p> <p>7. Klinisch relevante kardiale Anomalie, nach Meinung des Prüfarztes, wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämodynamisch bedeutsame Herzerkrankung, z. B. ein angeborener Herzfehler, eine nicht kompensierte Herzinsuffizienz oder eine instabile Herzerkrankung</li> <li>• Arrhythmische Herzerkrankung, die eine medizinische Therapie erfordert</li> </ul> <p>8. QTcF <math>&gt; 450</math> msec, kongenitales Long QT-Syndrom, Herzblock zweiten oder dritten Grades in Ruhe (mit Ausnahme des asymptomatischen Mobitz Typ I Herzblocks zweiten Grades)</p> <p>9. Erhalt eines Prüfpräparats innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger war, nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung</p> <p>10. Starker Raucher (definiert als Rauchen von mehr als 10 Zigaretten/Tag oder deren Nikotinäquivalent einschließlich E-Zigaretten)</p> <p>11. Patienten wird sich mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht an die Studienvorgaben halten</p> <p>12. Andere medizinische, psychologische oder suchterzeugende Erkrankungen, die nach Meinung des Prüfarztes die Bewertung der Sicherheit und/oder der PK des Prüfpräparats beeinträchtigen oder stören, die Einhaltung des Studienprotokolls verhindern oder eine informierte Zustimmung ausschließen könnten.</p> <p>13. Patienten, die keine TCD haben (nur Teil B und Teil C) (d. h. Patienten, die aufgrund einer Schädelverknöcherung keine TCD erhalten können)</p> <p>14. Nur für Teil C: Vorherige Teilnahme an Teil B</p> <p><b>Studienort/Rekrutierung:</b> Screening und Einschluss von Patienten an 10 Studienzentren in den USA und Libanon.</p> <p><b>Studienplan:</b> Screening-Periode: 35 Tage Behandlungs-Periode: 24 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visiten: Tag 2, Tag 8, Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24</li> </ul> <p>Follow-Up-Periode: 4 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EOS Visite: 4 Wochen nach letzter Dosis des Studienmedikaments</li> </ul>
4	Interventionen (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen)	<p><b>Alle Studienteilnehmer:</b> Voxelotor: 900 mg oral täglich für 24 Wochen Voxelotor: 1.500 mg oral täglich für 24 Wochen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.)	
5	Spezifisches Studienziel und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit (einschließlich der Auswirkungen auf die Messung von Anämie und Hämolyse sowie der zerebralen Hämodynamik), der PK und der Sicherheit von Voxelotor bei einmal täglicher Verabreichung (QD) über 24 Wochen bei Patienten im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren.</p> <p><b>Nullhypothese:</b> Gleichheit des Hb-Werts nach der Behandlung und zum Ausgangswert</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Endpunkte für Teil A:</b></p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cmax, Fläche AUC von Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt der letzten quantifizierbaren Konzentration (AUC0-last) und AUC0-inf von GBT440 im Vollblut</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cmax, AUC0-last und AUC0-inf von GBT440 in Plasma und Erythrozyten</li> <li>• Die Zeit, in der Cmax beobachtet wurde (Tmax), terminale Eliminationshalbwertszeit (T1/2), prozentuale Hb-Konzentration</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs, SUEs, Studienabbrüche auf Grund von UE</li> <li>• Klinische Labortests, körperliche Untersuchungsergebnisse, Vitalparameter und EKG</li> </ul> <p><b>Endpunkte für Teil B:</b></p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Hb-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Tage mit Sichelzellerkrankung-Symptomexazerbation während der ersten 24 Wochen der Behandlung.</li> <li>• Veränderung vom Ausgangswert bis zu den Wochen 21-24 des SCDSM TSS; für jeden Patienten wird der TSS wie folgt berechnet: Der Ausgangswert des TSS ist der Durchschnitt der Punktzahl, während der 35-tägigen Screening-Periode; während des Behandlungszeitraums ist der TSS der Durchschnittswert jeder 4-wöchigen Periode der Behandlung. Die 4-Wochen-Perioden sind die Wochen 1-4, 5-8, 9-12, 13-16, 17-20 und 21-24 (entsprechend für Patienten, deren Teilnahme 24 Wochen überschreitet).</li> <li>• Veränderung von Ausgangswert bis Woche 24 bei LDH, unkonjugiertem/indirektem Bilirubin und Retikulozytenzahl</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• GBT440 PK (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-last}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>AUC_{0-24}</math>, <math>T_{1/2}</math>, Akkumulationsverhältnis, Blut/Plasma-Verhältnis, Erythrozyten/Plasma-Verhältnis, falls zutreffend) und prozentuale Hb-Konzentration</li> <li>• Veränderung der zerebralen Durchblutung vom Ausgangswert bis Woche 12 und 24, gemessen mit der TAMM-TCD-Geschwindigkeit</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs, SUEs, Studienabbrüche auf Grund von UE</li> <li>• Klinische Labortests, Vitalparameter und EKG</li> </ul> <p><b>Endpunkte für Teil C:</b></p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der zerebralen Durchblutung vom Ausgangswert bis Woche 48, gemessen mit der TAMM-TCD-Geschwindigkeit</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 24 und 48 bei Hb, LDH, unkonjugiertem/indirektem Bilirubin und Retikulozytenzahl</li> <li>• Veränderung der zerebralen Durchblutung vom Ausgangswert bis Woche 24, gemessen mit der TAMM-TCD-Geschwindigkeit</li> <li>• GBT440 PK (<math>C_{max}</math>, <math>AUC_{0-last}</math>, <math>AUC_{0-inf}</math>, <math>AUC_{0-24}</math>, <math>T_{1/2}</math>, Akkumulationsverhältnis, Blut/Plasma-Verhältnis, Erythrozyten/Plasma-Verhältnis, falls zutreffend) und prozentuale Hb-Konzentration</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs, SUEs, Studienabbrüche auf Grund von UE</li> <li>• Klinische Labortests, Vitalparameter und EKG</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p><b>Teil A:</b></p> <p>Eine Kohortengröße von bis zu ca. sechs Patienten für jede Altersgruppe: 6 bis 11 und 12 bis 17 basierend auf einer typischen Größe für eine Einzeldosis-PK-Studie. Es wurden keine formalen Power- oder Stichprobengrößenberechnungen durchgeführt, um die Kohortengröße zu bestimmen.</p> <p><b>Teil B:</b></p> <p>Ungefähr 12 Patienten mit 900 mg wurden ausgewählt, um die vorläufige Sicherheit, Verträglichkeit, PK, Laboreffekte und das Ansprechen auf die Behandlung von GBT440 bei pädiatrischen Patienten mit Sichelzellerkrankung zu bestimmen. Die Anzahl der Patienten konnte auf ca. 36 erhöht werden, um die Wirkung mehrerer Dosen von GBT440 weiter zu charakterisieren. Nach positiver Beurteilung durch das DSMB konnte die Dosierung von mindestens sechs Patienten bei 1.500 mg beginnen (abhängig davon, wie viele Patienten bei 900 mg rekrutiert wurden, d. h. eine Gesamtstudiengröße von ca. 36 sollte nicht überschritten werden).</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für den Endpunkt der Veränderung des Hb-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 24 wurde bei den Power-Berechnungen von normalverteilten Daten ausgegangen, einem mittleren Behandlungseffekt (Veränderung vom Ausgangswert) von 0,8 g/dL, mit einer Standardabweichung (SD) von 0,6 g/dL. Bei einem zweiseitigen Alpha = 0,05 und N = 12 überstieg die Power bei einem gepaarten t-Test 90 %, um die Nullhypothese der Gleichheit der Hb-Mittelwerte nach der Behandlung und des Ausgangswertes abzulehnen.</p> <p><b>Teil C:</b></p> <p>Bis zu 50 pädiatrische Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Sichelzellerkrankung wurden in die Studie aufgenommen. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt, die Veränderung der TMM-TCD-Geschwindigkeit in Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert, erreichte eine Stichprobengröße von 30 Patienten eine Power von mehr als 95%, um einen mittleren Unterschied von 15 cm/sec mit einer geschätzten Standardabweichung der Stichprobe von 22 cm/sec unter Verwendung eines gepaarten t-Tests (zweiseitig) mit einem Signifikanzniveau (Alpha) von 0,10 zu erkennen.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	Keine Angaben
9	Verblindung	Open Label Studie: Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit:</b></p> <p>Studienteilnehmer</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><b><u>Analysepopulationen</u></b></p> <p><b>Efficacy-Evaluable (EE) Population</b></p> <p>Alle Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhalten haben, wurden in die EE-Population eingeschlossen. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Grundlage der EE-Population durchgeführt.</p> <p><b>Sicherheitspopulation</b></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Diese Population wurde für die Erhebung und Auswertung von Sicherheitsdaten verwendet.</p> <p><b>PK-Population</b></p> <p>Alle Patienten, die eine beliebige Menge des Studienmedikaments erhalten haben und für die PK-Daten von mindestens einer Plasmaprobe nach Erhalt einer Dosis des Studienmedikaments zur Verfügung standen, wurden in die PK-Population einbezogen.</p> <p><b><u>Wirksamkeit</u></b></p> <p>Alle Wirksamkeitsdaten in Teil B wurden unter Verwendung der EE-Population zusammengefasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</b> Die Veränderung des Hämoglobinwerts vom Ausgangswert bis zur Woche 24 wurde deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderungen vom Ausgangswert wurden einschließlich der (absoluten) Werte bei jedem Besuch dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wurde ein Responder-Endpunkt, definiert als Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 1 g/dL im Vergleich zum Ausgangswert, in Woche 12 bis Woche 24 deskriptiv zusammengefasst. Für diesen Endpunkt wurde keine Imputation durchgeführt.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b> Die Veränderungen zwischen dem Ausgangswert und jedem der 4-Wochen-Zeiträume für den SCDSM TSS wurden zusammengefasst. Liegt die SCDSM-Compliance in einem 4-Wochen-Zeitraum unter 75 %, wurde der Anteil als fehlend betrachtet.</p> <p><b>Sicherheit</b> Alle Sicherheitsanalysen wurden unter Verwendung der Sicherheitspopulation durchgeführt.</p> <p><b>Exposition mit dem Studienmedikament:</b> Die Verabreichung des Studienmedikaments in Teil B wurde mit der Anzahl und dem Prozentsatz der Patienten zusammengefasst, die von einer bis zur maximalen Anzahl der Dosen nach Behandlungsgruppe erhalten hatten. Auch die Dauer der Einnahme des Studienmedikaments wurde in einer deskriptiven Statistik zusammengefasst.</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die das Studienmedikament dauerhaft abgesetzt hatten, und der Grund für den Abbruch (UE oder andere) wurden zusammengefasst. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments nicht eingenommen hatten oder mindestens eine Dosisreduktion hatten, wurden zusammengefasst. Die Zusammenfassung enthält die Anzahl und den Prozentsatz der Patienten, die eine Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung aufgrund eines UE oder anderer Gründe hatten. Zusätzlich wurden die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten in Kategorien für die Anzahl der unterbrochenen Dosen und Anzahl der Dosisreduktionen zusammengefasst.</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b> UE, die für die Patienten an dieser Studie gemeldet wurden, wurden anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, des National Cancer Institute (NCI) bewertet. Alle UE wurden unter Verwendung von MedDRA, Version 20.0, kodiert. Die UE-Zusammenfassungen schloßen Ereignisse im Zusammenhang mit der Sichelzellerkrankung aus, die als Preferred Terms (PT) definiert waren: kombiniertes akutes Thoraxsyndrom und Lungenentzündung, Sichelzellanämie mit Krise, Osteonekrose und Priapismus. Zusätzliche ausgewählte UE-Tabellen fassten Sichelzellerkrankung-bezogene Ereignisse zusammen, die nur die PT akutes Thoraxsyndrom und Lungenentzündung (kombiniert), Sichelzellenanämie mit Krise, Osteonekrose und Priapismus umfassen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In einer Zusammenfassung wurde die Anzahl der UE sowie die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen mindestens ein UE auftrat, dargestellt. Diese Zusammenfassung enthielt auch UE Grad 3 oder höher, UE, die möglicherweise/wahrscheinlich mit dem Studienmedikament zusammenhingen, UE, die zu einer Reduktion des Studienmedikaments führten, UE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Todesfälle.</p> <p>Zusätzlich wurden Zusammenfassungen der UE vorgelegt, aus denen die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten hervorging, bei denen mindestens eine UE auftrat. Diese Zusammenfassungen wurden nach SOC, PT und maximalem Schweregrad dargestellt. Wenn ein Patient denselben PT innerhalb derselben SOC mehrfach meldete, wurde dieser PT nur einmal innerhalb dieser SOC für diesen Patienten gezählt. Wenn ein Patient mehrere Beschwerden innerhalb derselben SOC angab, wurde diese SOC wie beim PT nur einmal gezählt. In der Zusammenfassung wurden die SOC in aufsteigender alphabetischer Reihenfolge aufgelistet; die PT wurden in absteigender Reihenfolge der Häufigkeit für alle Patienten innerhalb jeder SOC aufgeführt.</p> <p>Das Auftreten von UE, die möglicherweise/wahrscheinlich mit Voxelotor in Zusammenhang standen, wurden nach SOC, PT und maximalem Schweregrad tabellarisch dargestellt. SUE wurden nach SOC, PT und maximalem Schweregrad dargestellt.</p> <p>Im eCRF aufgezeichnete UE, die vor der ersten Dosis des Studienmedikaments begannen, wurden nicht in den Übersichtstabellen berücksichtigt.</p> <p><b>Imputation fehlender Sicherheitsdaten:</b></p> <p>Wenn nur der Starttag des UE fehlte: Für den Tag wurde der erste Tag des Monats (d. h. 1) angenommen, mit folgender Ausnahme: Fiel das Teildatum in denselben Monat und dasselbe Jahr wie der Beginn der Behandlung dann wurde das Datum des Beginns des UE als der Tag vor dem Beginn der Behandlung angenommen.</p> <p>Wenn nur das Enddatum des UE fehlte, wurde für den Tag der letzte Tag des Monats (d. h. 28, 29, 30 oder 31) angenommen.</p> <p><b>Software:</b></p> <p>SAS Version 9.4 oder eine aktuellere Version.</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Studieneinschluss evaluiert: N = 52 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht eingeschlossen: N = 13</li> </ul> </li> <li>• Eingeschlossen: N = 40</li> <li>• Behandlung mit Voxelotor 900 mg: N = 25 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studie abgebrochen: N = 3</li> </ul> </li> <li>• Behandlung mit Voxelotor 1.500 mg: N = 15 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studie abgebrochen: N = 3</li> </ul> </li> <li>• Studie angeschlossen, gesamt: N = 34</li> </ul>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Screening-Periode: 35 Tage</p> <p>Behandlungs-Periode: 24 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visiten: Tag 2, Tag 8, Woche 4, 8, 12, 16, 20 und 24</li> </ul> <p>Follow-Up-Periode: 4 Wochen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>EOS Visite: 4 Wochen nach letzter Dosis des Studienmedikaments.</li> </ul>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Ausgangsmerkmale)	Siehe Tabelle 4-38
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es handelt sich um eine nichtrandomisierte Studie. Lediglich die 1.500-mg-Voxelotor-Gruppe ist zulassungs- und somit bewertungsrelevant.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<b>EE-/Sicherheitspopulation:</b> Voxelotor 900 mg: N = 25 Voxelotor 1.500 mg: N = 15
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	<b>Ergebnisse:</b> Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	keine Angaben
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Im Laufe der Studiendauer traten folgende UE auf (Voxelotor 1.500 mg):</p> <p>Gesamtzahl UE: n = 103            Patienten mit mindestens einem UE: N = 15 (100 %)</p> <p>Gesamtzahl SUE: n = 5            Patienten mit mindestens einem SUE: N = 4 (26,7 %)</p> <p>UE mit Schweregrad CTCAE <math>\geq</math> 3: n = 8            Patienten mit mindestens einem UE mit Schweregrad CTCAE <math>\geq</math> 3: N = 6 (40,0 %)</p> <p>Studienabbrüche: 0            Todesfälle: 0            Weitere Ergebnisse werden in Abschnitt 4.4.2.6.3.2 dargestellt.</p>
<b>Diskussion</b>		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Diese multizentrische, offene Phase-2a-Studie wurde konzipiert, um die Sicherheit, Verträglichkeit, PK und Wirksamkeit von Voxelotor bei pädiatrischen Patienten mit Sichelzellerkrankung zu untersuchen. In Teil B wurden Patienten im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren aufgenommen.</p> <p>Die demografischen und krankheitsspezifischen Ausgangscharakteristika der Patienten sind repräsentativ für eine pädiatrische Population mit Sichelzellerkrankung.</p> <p>Voxelotor wurde bei einer Dosierung von 1.500 mg pro Tag über 24 Wochen gut vertragen, wobei die Mehrzahl der UE einen Schweregrad von 1 oder 2 aufwiesen.</p> <p>Die Verabreichung von Voxelotor in einer Dosierung von 1.500 mg pro Tag über 24 Wochen führte zu einer Verbesserung des Hb-Wertes; der mediane Anstieg des Hb-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 20/Woche 24 betrug 0,7 g/dL.</p> <p>Der Hb-Anstieg ging einher mit einer gleichzeitigen Reduktion der Hämolyse (unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, prozentuale Retikulozyten und LDH). Die Verbesserung der hämolytischen Anämie war ab Woche 2 erkennbar und hielt bis zur Woche 24.</p>

<b>Item<sup>a</sup></b>	<b>Charakteristikum</b>	<b>Studieninformation</b>
<b>21</b>	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Keine Angaben
<b>22</b>	Bewertung der Evidenz	Evidenzlevel IV aufgrund des offenen, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung.
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

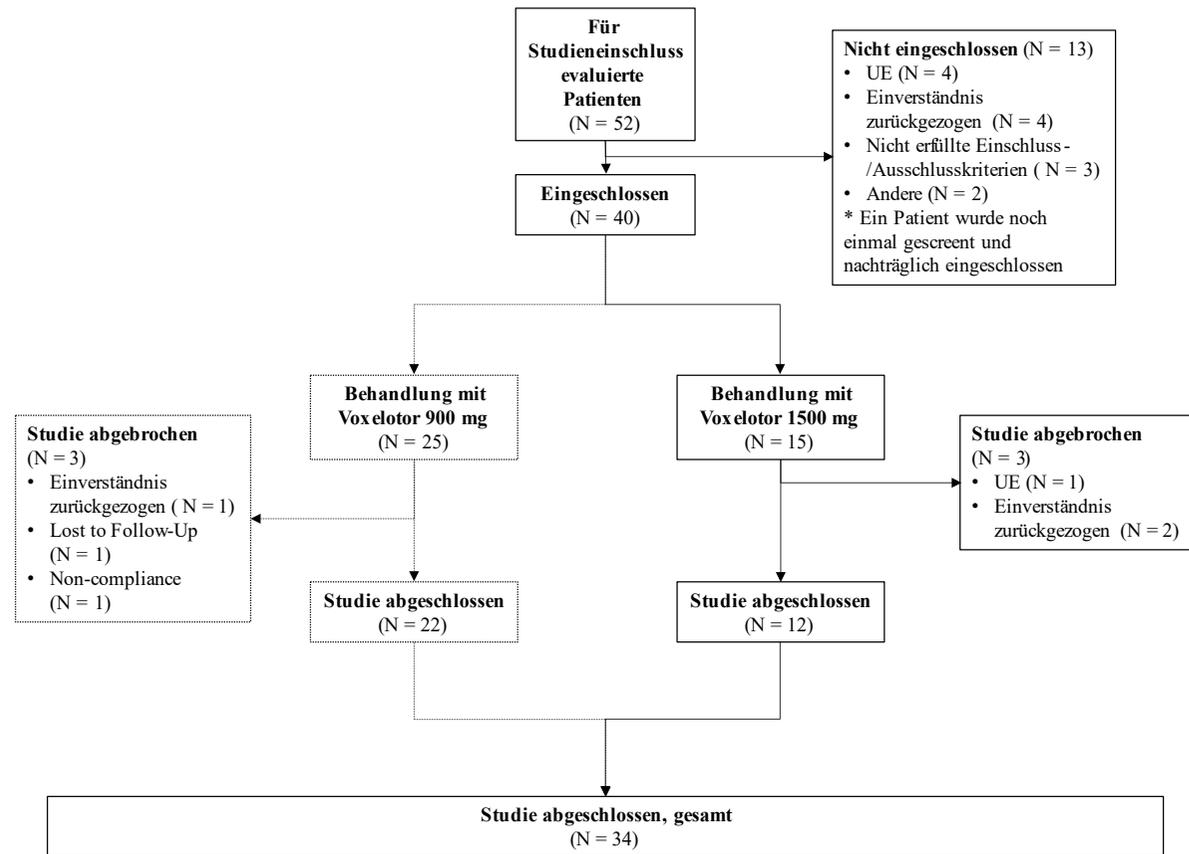


Abbildung 10: Flow-Chart gemäß TREND für Studie GBT440-007 Part B (GBT440-007)

Abkürzungen: mg: Milligramm; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (2)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GBT440-031 (HOPE)

Studie: GBT440-031 (HOPE)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of Voxelotor Administered Orally to Patients with Sickle Cell Disease: GBT440-031 (Global Blood Therapeutics) (1)	HOPE

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:  
Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral über ein IXRS durchgeführt. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung innerhalb der Randomisierungsstrata verwendet. Bei der Randomisierung mittels IWR-Systems wurde nach HU-Behandlung zum Studienbeginn (ja, nein), geografischer Region (Nordamerika, Europa, Andere) und Altersgruppe (12 bis < 18 Jahre, 18 bis 65 Jahre) stratifiziert.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral über ein IXRS durchgeführt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet.  
Placebo wurde in der passenden Form zu den 300 mg Kapseln oder Tabletten von Voxelotor in Form von fünf Placebo-Kapseln oder Tabletten einmal täglich oral verabreicht.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Alle behandelnden Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet.  
Die Verblindung erfolgte während des Etikettierungsvorgangs mit der Angabe der verblindeten Chargennummer auf dem Etikett der Blisterkarte. Placebo wurde in der passenden Form zu den 300 mg Kapseln oder Tabletten von Voxelotor einmal täglich oral verabreicht. Patienten erhielten fünf Placebo-Kapseln oder Tabletten einmal täglich.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie HOPE wurde als qualitativ hochwertige, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3 Studie durchgeführt. Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Beurteilung der zu testenden Dosierungen und des Behandlungseffekts möglich war. Sowohl Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal waren verblindet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Todesfälle (Mortalität)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte mit der Sicherheitspopulation. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten hatten. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Sicherheitspopulation. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für diesen Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) nach 24 Wochen

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt. Diese umfasst 90 Patienten in der Voxelotor-Gruppe (1.500 mg) und 92 Patienten in der Placebo-Gruppe.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für diesen Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Endpunkt Hämolyse (unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, absolute Retikulozyten, prozentuale Retikulozyten, LDH)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt. Diese umfasst 90 Patienten in der Voxelotor-Gruppe (1.500 mg) und 92 Patienten in der Placebo-Gruppe.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für diesen Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen (VOC) (Zeit bis zur ersten VOC, VOC-Inzidenzrate)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt. Diese umfasst 90 Patienten in der Voxelotor-Gruppe (1.500 mg) und 92 Patienten in der Placebo-Gruppe.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für diesen Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Endpunkte zum akuten Thoraxsyndrom (ATS) oder Pneumonie (Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie, ATS oder Pneumonie Inzidenzrate)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt. Diese umfasst 90 Patienten in der Voxelotor-Gruppe (1.500 mg) und 92 Patienten in der Placebo-Gruppe.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für diesen Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Erythrozyten-Transfusionsfreiheit

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt. Diese umfasst 90 Patienten in der Voxelotor-Gruppe (1.500 mg) und 92 Patienten in der Placebo-Gruppe.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für diesen Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: EQ-5D-5L VAS

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde in der ITT-Population durchgeführt. Diese umfasst 90 Patienten in der Voxelotor-Gruppe (1.500 mg) und 92 Patienten in der Placebo-Gruppe.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für diesen Endpunkt lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für den Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Sicherheitsendpunkte (Art und Häufigkeit von UE, Art und Häufigkeit von SUE, Therapieabbruch aufgrund von UE und UE mit Todesfolge)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte mit der Sicherheitspopulation. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation oder Placebo erhalten hatten. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Sicherheitspopulation. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu den Endpunkten ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für diese Endpunkte lag eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieser Endpunkte vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für die Endpunkte durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GBT440-007 (Part B)

Studie: GBT440-007 (Part B)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 2a, Open-label, Single- and Multiple-dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Treatment Effect of GBT440 in Pediatric Participants with Sickle Cell Disease: GBT440-007 (Global Blood Therapeutics) (2)	GBT440-007 (Part B)

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei Studie GBT440-007 (Part B) handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie mit zwei verschiedenen Dosierungen (900 mg und 1.500 mg Voxelotor/Tag). Die Dosierung von 900 mg Voxelotor/Tag ist nicht zulassungskonform und wird in dieser Nutzenbewertung nicht betrachtet.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei Studie GBT440-007 (Part B) handelt sich um eine nicht-vergleichende Studie mit zwei verschiedenen Dosierungen (900 mg und 1.500 mg Voxelotor/Tag). Die Dosierung von 900 mg Voxelotor/Tag ist nicht zulassungskonform und wird in dieser Nutzenbewertung nicht betrachtet.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

GBT440-007 war eine offene Studie, in der zwei Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Dosierungen (900 mg/Tag und 1.500 mg/Tag) von Voxelotor untersucht werden. Da lediglich die 1.500-mg-Gruppe zulassungskonform ist, ist die Parallelität und Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen an dieser Stelle nicht von Relevanz.  
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.  
Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte der Verzerrung liegen nicht vor.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Todesfälle (Mortalität)

#### 5. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

#### 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Mortalität wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben. Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte mit der Sicherheitspopulation. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Sicherheitspopulation. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

#### 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

#### 8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt (offene Studie). Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) nach 24 Wochen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Efficacy-Evaluable Population (N =15) durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt (offene Studie). Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Endpunkte zur Hämolyse (unkonjugiertes/indirektes Bilirubin, prozentuale Retikulozyten, LDH)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunktes wurde auf Basis der Efficacy-Evaluable Population (N =15) durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt (offene Studie). Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Sicherheitsendpunkte (Art und Häufigkeit von UE, Art und Häufigkeit von SUE, Abbrüche wegen UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte mit der Sicherheitspopulation. Diese umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Sicherheitspopulation. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Darstellung von Ergebnissen zu dem Endpunkt ist nicht unterlassen worden oder auch nicht in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist daher unwahrscheinlich.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde unverblindet durchgeführt (offene Studie). Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunktes vor. Der klinische Studienbericht bildet die prospektiv geplanten Analysen vollständig ab. Es zeigen sich keine sonstigen Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft.

---

**Anhang 4-G: Weitere Analysen****Inhalt**

	<b>Seite</b>
Endpunkte zum Hämoglobin-Wert	249
Grafische Darstellung	249
Sensitivitätsanalyse (mITT-Population)	250
Endpunkt Hämolyse	251
Grafische Darstellungen	251
Endpunkte zu vasookklusiven Schmerzkrisen	255
Grafische Darstellungen	255
Sensitivitätsanalyse (mITT-Population)	256
Endpunkte zu ATS oder Pneumonie	257
Grafische Darstellung	257
Sensitivitätsanalyse (mITT-Population)	258
RWE-Daten	259
Grafische Darstellungen	259

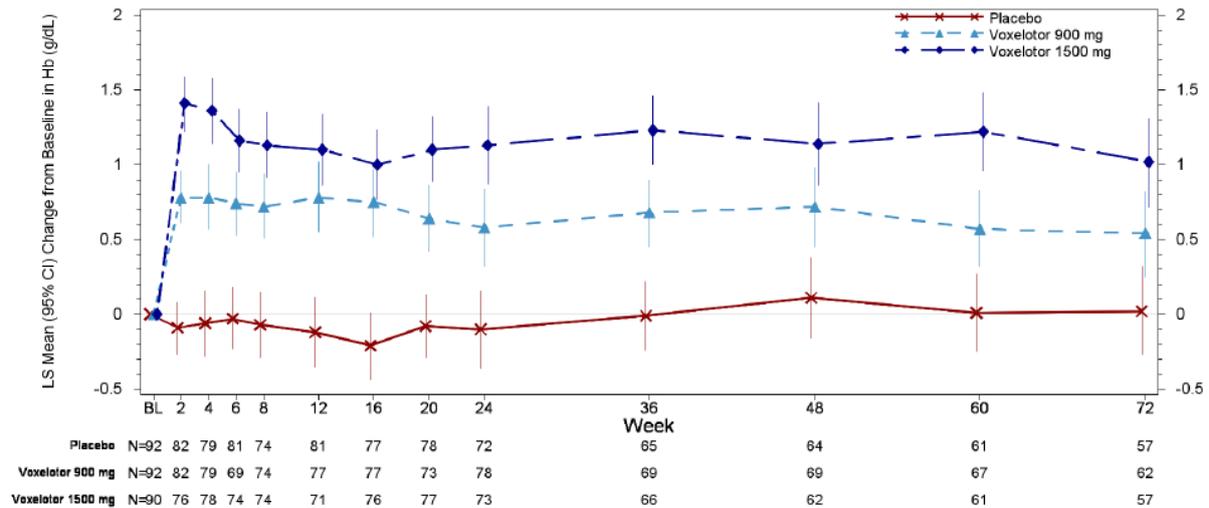


Abbildung: LS-MW Änderung gegenüber dem Ausgangswert von Hb bis Woche 72 – ITT-Population

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; ITT: Intention-to-treat; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler

Hinweise: Das MMRM-Modell umfasst die Behandlung, die Studienvisite, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe (< 18 vs. 18-65 Jahre) und Region (Nordamerika, Europa und Andere) als fixe Effekterme und die Ausgangswerte als Kovariate, und verwendet eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die Variabilität innerhalb der Patienten.

In der Zusammenfassung wurden die Laboruntersuchungen nach Beginn einer HU-Behandlung (bei Patienten, die zu Beginn der Studie kein HU einnahmen), die Widerrufung der Einwilligung und Ende der Studie ausgelassen.

Laborwerte innerhalb von 8 Wochen nach einer Erythrozyten-Transfusion, egal aus welchem Grund, wurden mit dem letzten Laborwert vor der Transfusion ersetzt.

Quelle: (1), Abbildung 14.2.1.2

Tabelle: Hb-Ansprechrage (> 1 g/dL) nach 24 Wochen - mITT Population

	<b>Placebo (N = 91)</b>	<b>Voxelotor (N = 88)</b>
Anstieg des Hb > 1 g/dL vom Ausgangswert bis Woche 24		
Ansprechen, n (%)	6 (6,6)	46 (52,3)
95 %-KI der Ansprechrates	1,5; 11,7	41,8; 62,7
Differenz der Ansprechrates (vs. Placebo), %		45,7
95 %-KI der Differenz		34,1; 57,3
p-Wert		< 0,001
Ansprechrates (adjustiert), %	6,3	52,3
95 %-KI der adjustierten Ansprechrates	1,3; 11,3	41,6; 63,0
Differenz der adjustierten Ansprechrates (vs. Placebo), %		46,0
95 %-KI der Differenz		34,2; 57,8
p-Wert		< 0,001

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat

Hinweise: Der Ausgangswert ist der Durchschnitt aller Werte bei oder vor der Randomisierung. Hb-Werte, die innerhalb von 8 Wochen nach einer Erythrozyten-Transfusion aus irgendeinem Grund ermittelt wurden, werden mit dem letzten Hb-Wert vor der Transfusion gleichgesetzt. Eine Hb-Ansprechrates von mehr als 1 g/dL Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird auf der Grundlage der Veränderung zwischen dem Ausgangswert und dem Durchschnitt der Werte in den Wochen 20 und 24 ermittelt. Patienten, auf die eines der folgenden Szenarien zutrifft, werden als Non-Responder gezählt:

(i) fehlender Hb-Wert sowohl in Woche 20 als auch in Woche 24; (ii) HU-Behandlung nach der Randomisierung vor Woche 24 bei Patienten, die zu Studienbeginn keine HU-Behandlung hatten; (iii) Transfusion aufgrund von Anämie innerhalb von 8 Wochen vor der Hb-Bewertung in Woche 24.

Die Hb-Ansprechrates wurde mit einem exakten CMH-Test analysiert, bei dem nach HU-Behandlung zu Studienbeginn, Alter (<18 vs. 18-65 Jahre) und Region (Nordamerika, Europa und andere) stratifiziert wurde. Es wurde ein paarweises Modell für die Voxelotor-Gruppe im Vergleich zu Placebo verwendet.

Quelle: (1), Tabelle 14.2.1.2.

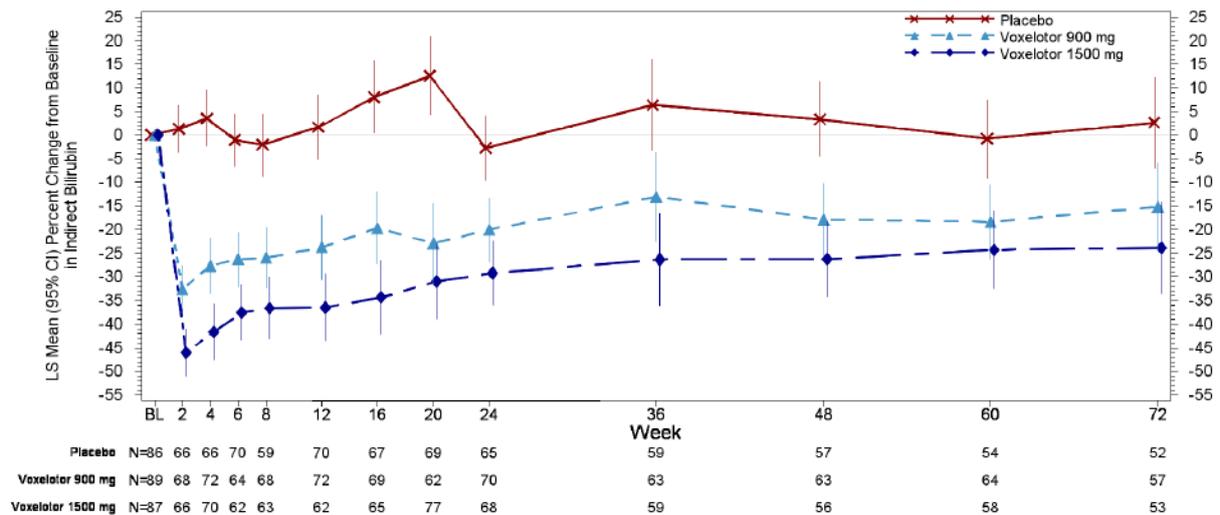


Abbildung: LS-MW prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von unkonjugiertem/indirektem Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ ) bis Woche 72 – ITT-Population

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; ITT: Intention-to-treat; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler

Hinweise: Das MMRM-Modell umfasst die Behandlung, die Studienvsiste, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe (< 18 vs. 18-65 Jahre) und Region (Nordamerika, Europa und Andere) als fixe Effekterme und die Ausgangswerte als Kovariate, und verwendet eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die Variabilität innerhalb der Patienten.

In der Zusammenfassung wurden die Laboruntersuchungen nach Beginn einer HU-Behandlung (bei Patienten, die zu Beginn der Studie kein HU einnahmen), die Widerrufung der Einwilligung und Ende der Studie ausgelassen.

Laborwerte innerhalb von 8 Wochen nach einer Erythrozyten-Transfusion, egal aus welchem Grund, wurden mit dem letzten Laborwert vor der Transfusion ersetzt.

Quelle: (1), Abbildung 14.2.2.1

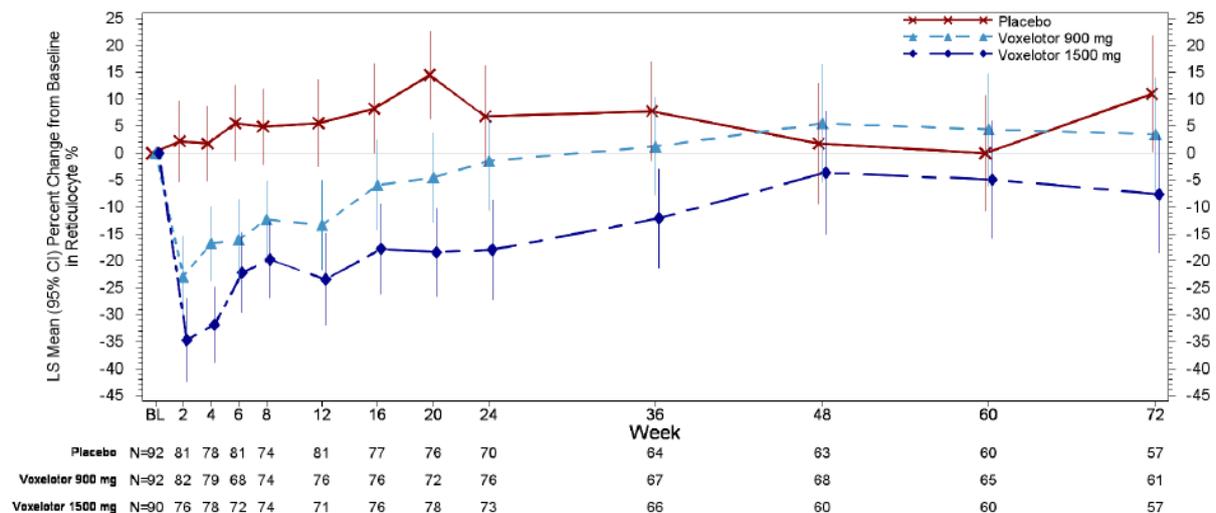


Abbildung: LS-MW prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von Retikulozyten (%) bis Woche 72 – ITT-Population

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; ITT: Intention-to-treat; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler

Hinweise: Das MMRM-Modell umfasst die Behandlung, die Studienvsiste, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe (< 18 vs. 18-65 Jahre) und Region (Nordamerika, Europa und Andere) als fixe Effekterme und die Ausgangswerte als Kovariate, und verwendet eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die Variabilität innerhalb der Patienten.

In der Zusammenfassung wurden die Laboruntersuchungen nach Beginn einer HU-Behandlung (bei Patienten, die zu Beginn der Studie kein HU einnahmen), die Widerrufung der Einwilligung und Ende der Studie ausgelassen.

Laborwerte innerhalb von 8 Wochen nach einer Erythrozyten-Transfusion, egal aus welchem Grund, wurden mit dem letzten Laborwert vor der Transfusion ersetzt.

Quelle: (1), Abbildung 14.2.3.1

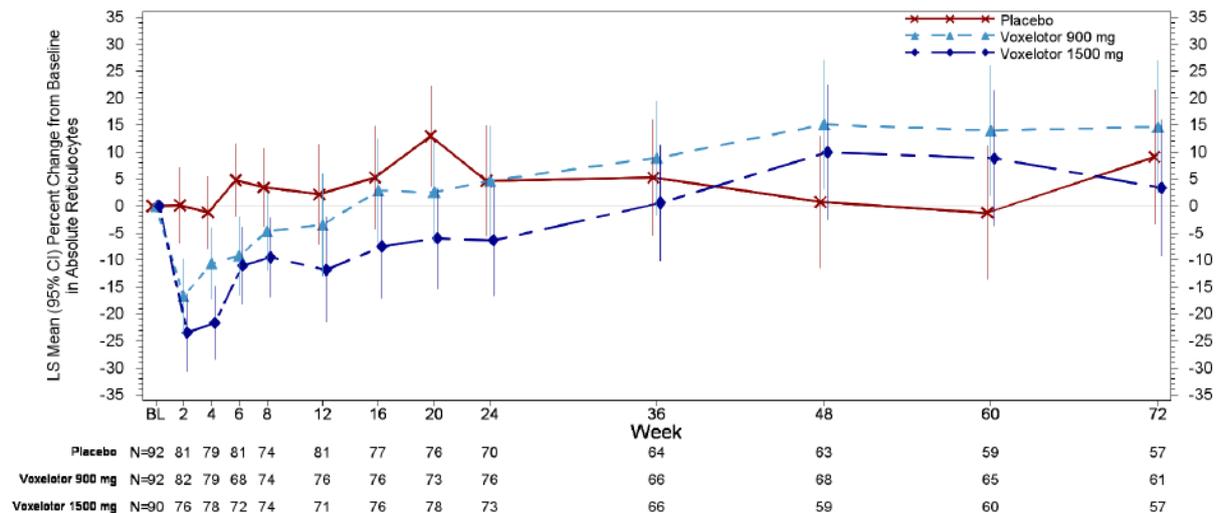


Abbildung: LS-MW prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von absoluten Retikulozyten ( $10^9/L$ ) bis Woche 72 – ITT-Population

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; ITT: Intention-to-treat; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler

Hinweise: Das MMRM-Modell umfasst die Behandlung, die Studienvsiste, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe (< 18 vs. 18-65 Jahre) und Region (Nordamerika, Europa und Andere) als fixe Effekterme und die Ausgangswerte als Kovariate, und verwendet eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die Variabilität innerhalb der Patienten.

In der Zusammenfassung wurden die Laboruntersuchungen nach Beginn einer HU-Behandlung (bei Patienten, die zu Beginn der Studie kein HU einnahmen), die Widerrufung der Einwilligung und Ende der Studie ausgelassen.

Laborwerte innerhalb von 8 Wochen nach einer Erythrozyten-Transfusion, egal aus welchem Grund, wurden mit dem letzten Laborwert vor der Transfusion ersetzt.

Quelle: (1), Abbildung 14.2.4.1

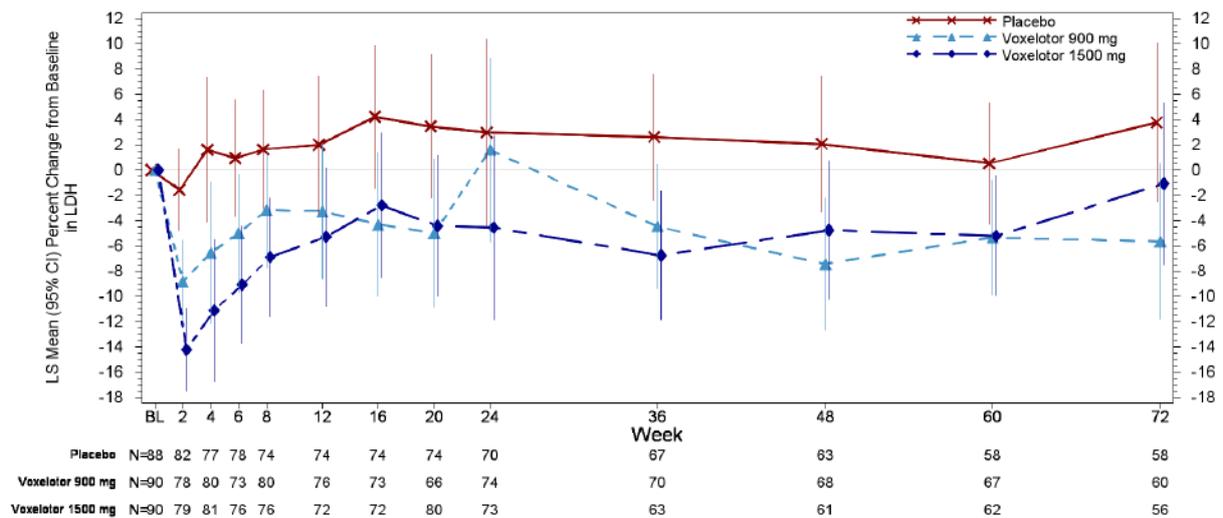


Abbildung: LS-MW prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von LDH (U/L) bis Woche 72 – ITT-Population

Abkürzungen: HU: Hydroxyurea; ITT: Intention-to-treat; LDH: L-Lactatdehydrogenase; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler

Hinweise: Das MMRM-Modell umfasst die Behandlung, die Studienvsiste, die Interaktion zwischen Behandlung und Visite, HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe (< 18 vs. 18-65 Jahre) und Region (Nordamerika, Europa und Andere) als fixe Effekterme und die Ausgangswerte als Kovariate, und verwendet eine unstrukturierte Kovarianzmatrix für die Variabilität innerhalb der Patienten.

In der Zusammenfassung wurden die Laboruntersuchungen nach Beginn einer HU-Behandlung (bei Patienten, die zu Beginn der Studie kein HU einnahmen), die Widerrufung der Einwilligung und Ende der Studie ausgelassen.

Laborwerte innerhalb von 8 Wochen nach einer Erythrozyten-Transfusion, egal aus welchem Grund, wurden mit dem letzten Laborwert vor der Transfusion ersetzt.

Quelle: (1), Abbildung 14.2.5.1

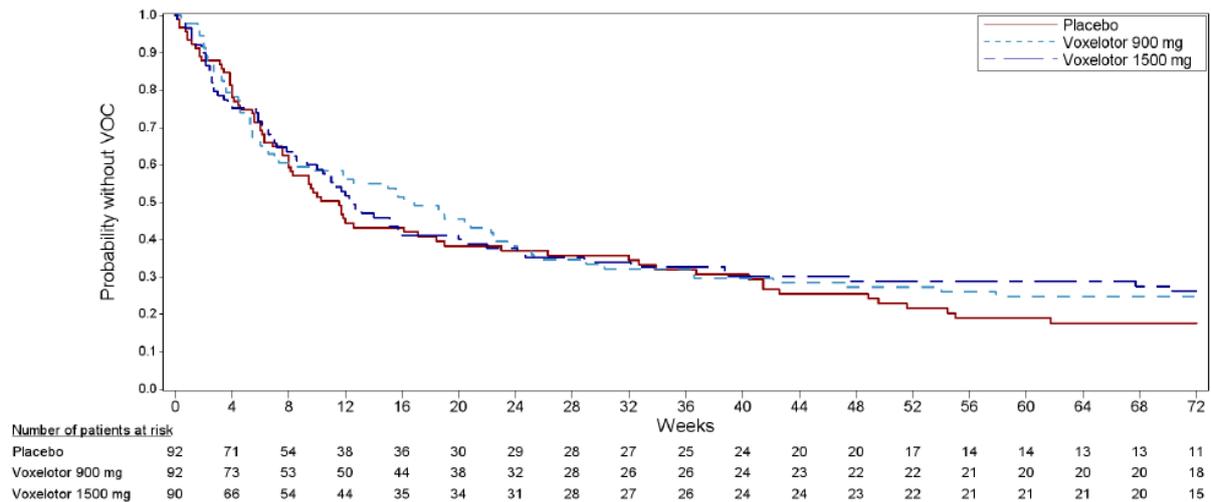


Abbildung: Kaplan-Meier Kurve für „Zeit bis zur ersten VOC“ – ITT-Population

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; VOC: Vasoocklusive Schmerzkrise

Quelle: (1), Abbildung 14.2.7

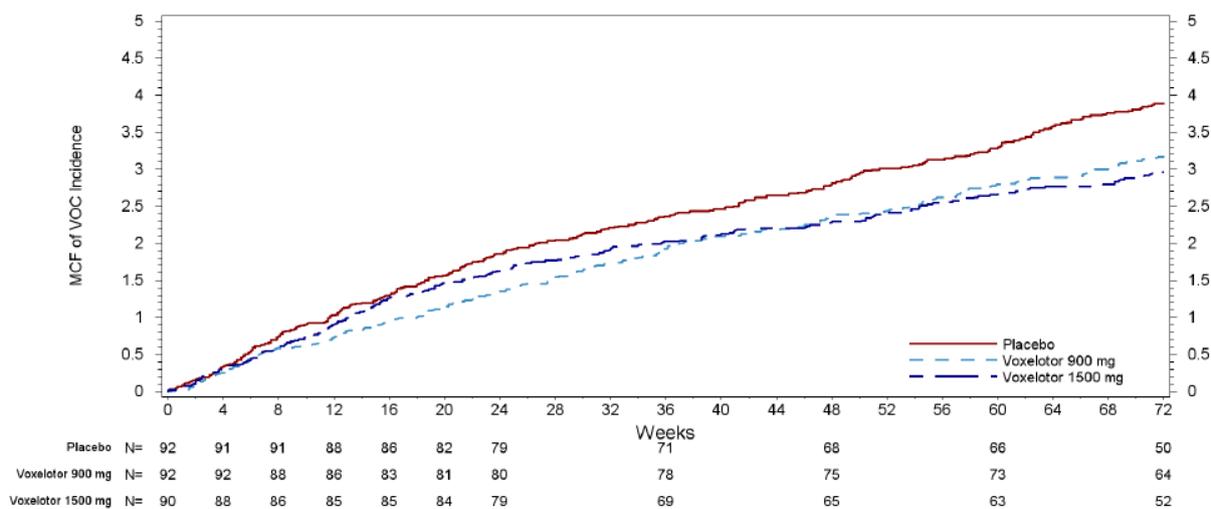


Abbildung: Mean Cumulative Function für „VOC-Inzidenzrate“ bis Woche 72 – ITT-Population

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; VOC: Vasoocklusive Schmerzkrise

Quelle: (1), Abbildung 14.2.6.2

Tabelle: VOC-Inzidenzrate - mITT Population

	<b>Placebo (N = 91)</b>	<b>Voxelotor (N = 88)</b>
Gesamtzahl der Personenjahre (in Behandlung)	100,4	96,8
Patienten mit VOC Ereignissen nach Studienbeginn, n (%)	70 (76,9)	61 (69,3)
Gesamtzahl an Ereignissen	293	219
Jährliche Inzidenzrate		
Unadjustierte jährliche Inzidenzrate (Ereignisse/Jahr)	2,919	2,262
95 %-KI der unadjustierten Rate	2,594; 3,273	1,972; 2,582
Adjustierte jährliche Inzidenzrate (Ereignisse/Jahr) <sup>a</sup>	2,787	2,374
95 %-KI der adjustierten Rate	2,185; 3,556	1,835; 3,071
IRR (vs. Placebo)		0,852
95 %-KI der IRR		0,598; 1,213
P-Wert der Prüfung von $H_0$ : IRR = 1 (vs. Placebo)		0,373
<p>Abkürzungen: <math>H_0</math>: Nullhypothese; HU: Hydroxyurea; IRR: Inzidenzrate Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise</p> <p>Hinweise: Die mITT-Population schließt 3 Patienten aus (1 in der Placebogruppe und 2 in der Voxelotor-Gruppe), die nicht behandelt wurden.</p> <p>Gesamtzahl der Personenjahre = Summe der Behandlungszeit der Patienten in Jahren, die die Zeit von der Randomisierung bis zur frühesten letzten Dosis, dem Beginn einer HU-Behandlung nach der Randomisierung bei Patienten, die zu Studienbeginn kein HU eingenommen haben, dem Widerruf der Einwilligung und dem Ende der Studie umfasst.</p> <p>Jährliche Inzidenzrate = (Gesamtzahl der Ereignisse)/(Gesamtzahl der Personenjahre).</p> <p>Das 95 %-KI der Rate zeigt die exakten Poisson-Konfidenzgrenzen an.</p> <p>a: Basierend auf Schätzungen eines negativen Binomialmodells mit der unabhängigen Variablen der Behandlungsgruppe und adjustiert für HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe und Region.</p> <p>Quelle: (1), Tabelle 14.2.9.1.</p>		

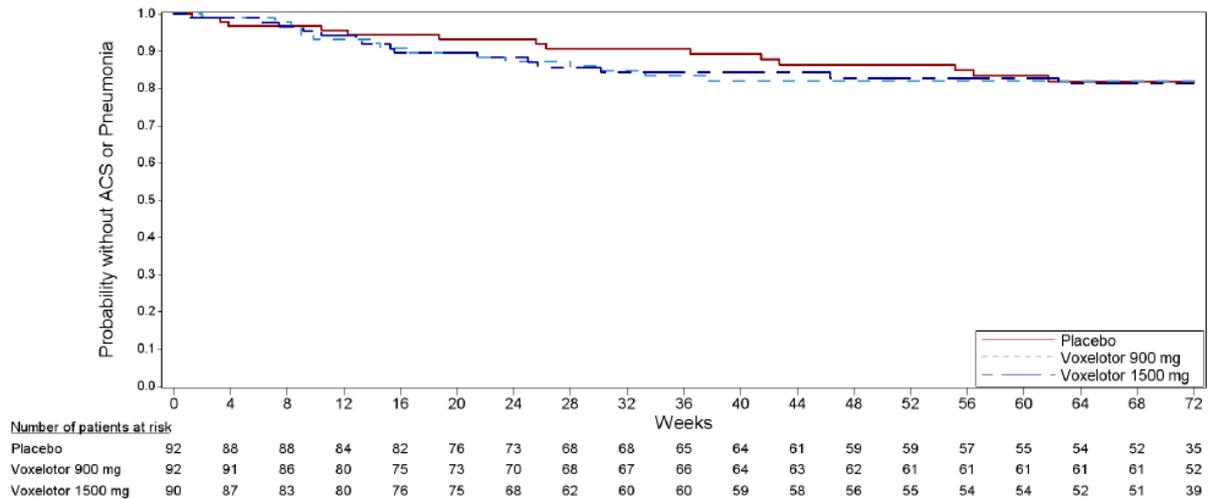


Abbildung: Kaplan-Meier Kurve für „Zeit bis zum ersten ATS oder Pneumonie“ – ITT-Population

Abkürzungen: ATS (ACS): Akutes Thoraxsyndrom (Acute chest syndrome) ITT: Intention-to-treat

Quelle: (1), Abbildung 14.2.8

Tabelle: ATS oder Pneumonie Inzidenzrate - mITT Population

	<b>Placebo (N = 91)</b>	<b>Voxelotor (N = 88)</b>
Gesamtzahl der Personenjahre (in Behandlung)	100,4	96,8
Patienten mit ATS oder Pneumonie Ereignissen nach Studienbeginn, n (%)	13 (14,3)	15 (17,0)
Gesamtzahl an Ereignissen	17	24
Jährliche Inzidenzrate		
Unadjustierte jährliche Inzidenzrate (Ereignisse/Jahr)	0,169	0,248
95 %-KI der unadjustierten Rate	0,099; 0,271	0,159; 0,369
Adjustierte jährliche Inzidenzrate (Ereignisse/Jahr) <sup>a</sup>	0,130	0,202
95 %-KI der adjustierten Rate	0,071; 0,241	0,117; 0,346
IRR (vs. Placebo)		1,545
95 %-KI der IRR		0,710; 3,359
P-Wert der Prüfung von H <sub>0</sub> : IRR = 1 (vs. Placebo)		0,273
<p>Abkürzungen: ATS: Akutes Thoraxsyndrom; H<sub>0</sub>: Nullhypothese; HU: Hydroxyurea; IRR: Inzidenzrate Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-treat</p> <p>Hinweise: Die mITT-Population schließt 3 Patienten aus (1 in der Placebogruppe und 2 in der Voxelotor-Gruppe), die nicht behandelt wurden.</p> <p>Gesamtzahl der Personenjahre = Summe der Behandlungszeit der Patienten in Jahren, die die Zeit von der Randomisierung bis zur frühesten letzten Dosis, dem Beginn einer HU-Behandlung nach der Randomisierung bei Patienten, die zu Studienbeginn kein HU eingenommen haben, dem Widerruf der Einwilligung und dem Ende der Studie umfasst.</p> <p>Jährliche Inzidenzrate = (Gesamtzahl der Ereignisse)/(Gesamtzahl der Personenjahre).</p> <p>Das 95 %-KI der Rate zeigt die exakten Poisson-Konfidenzgrenzen an.</p> <p>a: Basierend auf Schätzungen eines negativen Binomialmodells mit der unabhängigen Variablen der Behandlungsgruppe und adjustiert für HU-Behandlung zum Studienbeginn, Altersgruppe und Region.</p> <p>Quelle: (1), Tabelle 14.2.11.2.</p>		

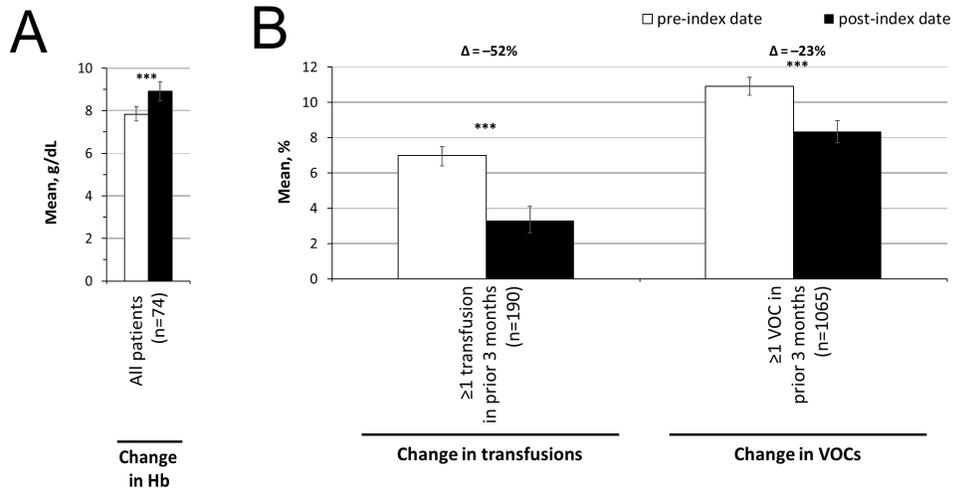


Abbildung: Veränderung der Endpunkte pre-index vs. post-index (RWE-Daten)

Jährliche mittlere Veränderungen (95 %-KI) von Hämoglobin (A) und Transfusions- und VOC-Inzidenzraten (B).

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; RWE: Real World Evidenz; VOC: Vasookklusive Schmerzkrisis

\*\*\*  $P < 0.001$ .

Quelle: (3), Abbildung 1

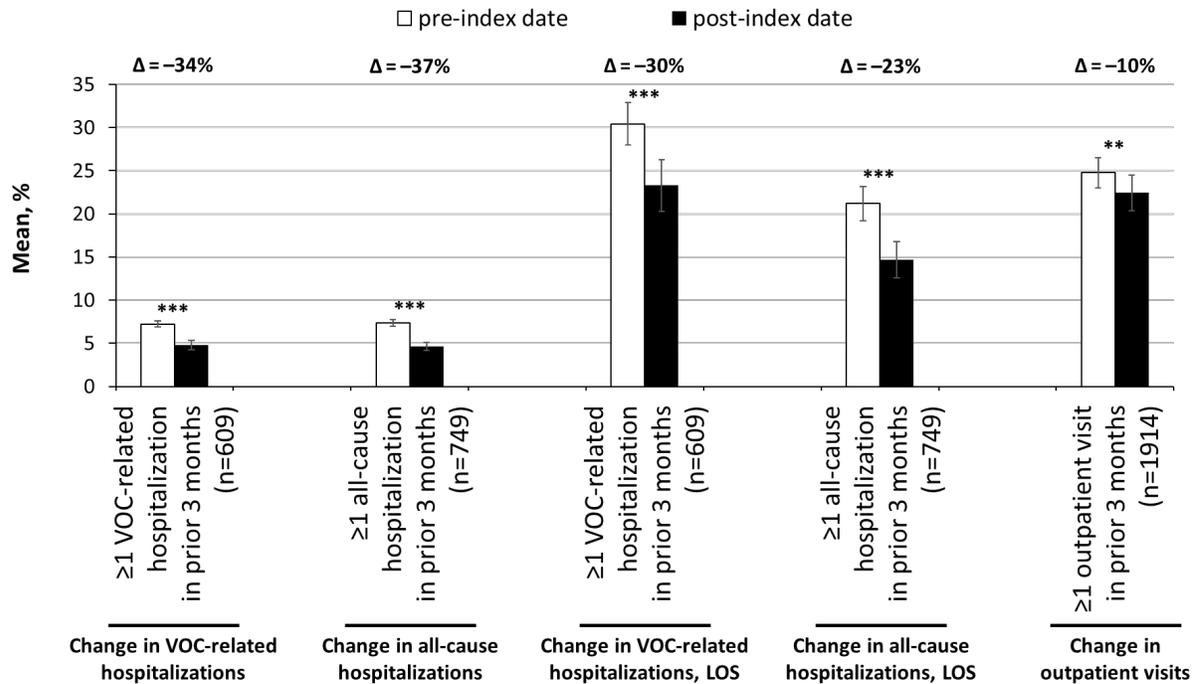


Abbildung: Veränderung von Hospitalisierungen und ambulanten Arztbesuchen pre-index vs. post-index (RWE-Daten)

Jährliche mittlere Veränderungen (95 %-KI) von Hospitalisierungen aufgrund von VOC, Hospitalisierungen insgesamt, Länge der Hospitalisierungen aufgrund von VOC, Länge der Hospitalisierungen insgesamt und ambulante Arztbesuche.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LOS: Länge der Hospitalisierung (length of stay); RWE: Real World Evidenz; VOC: Vasookklusive Schmerzkrise

\*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ .

Quelle: (3), Abbildung 2