

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

5. September 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

Voxelotor

veröffentlicht am 15. August 2022
Vorgangsnummer 2022-05-15-D-813
IQWiG Bericht Nr. 1403

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Voxelotor (Oxbryta®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Anämie
 4. 3. 2. 2. Hämolyse
 4. 3. 2. 3. Vasookklusive Krisen
 4. 3. 2. 4. Lebensqualität
 4. 3. 2. 5. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Voxelotor (Oxbryta®) ist das zweite Verfahren für ein neues Arzneimittel bei der Sichelzellerkrankung. Voxelotor ist zugelassen bei Patientinnen und Patienten (Pat.) ≥ 12 Jahren Behandlung von hämolytischer Anämie infolge der Sichelzellerkrankung. Voxelotor kann alleine oder in Kombination mit Hydroxycarbamid (HC) angewendet werden. Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde der Bericht vom G-BA erstellt. Subgruppen sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Auf die früher übliche Bezeichnung „Sichelzellanämie“ sollte entsprechend der internationalen Nomenklatur zugunsten des Begriffs Sichelzellerkrankung verzichtet werden, auch wenn in diesem Verfahren - entsprechend der Zulassung - die Anämie im Vordergrund steht.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die HOPE-Studie (EudraCT2016-003370-40), eine dreiar-mige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Voxelotor versus Placebo (+/- HC). Bewertet wird nur die Dosierung von Voxelotor 1.500 mg/Tag.
- Voxelotor führte zur signifikanten Steigerung der Rate von Pat. mit einem Anstieg der Hämoglobinkonzentration (Hb) um $>1\text{g/dL}$ nach 24 Wochen (51,1% vs. 6,5% ($p < 0,001$)).
- Die Rate therapieassoziiertes Nebenwirkungen war mit der Placebogruppe vergleichbar.

Voxelotor ist ein Hämoglobin S (HbS)-Polymerisationshemmer, der mit einer 1:1-Stöchiometrie an HbS bindet und eine erhöhte Verteilung in die Erythrozyten zeigt. Durch die Erhöhung der Affinität von Hb zu Sauerstoff zeigt Voxelotor eine dosisabhängige Hemmung der HbS-Polymerisation. Voxelotor hemmt die Sichelbildung der Erythrozyten und verbessert die Deformierbarkeit der Erythrozyten. Voxelotor wird oral appliziert und sollte täglich eingenommen werden. Die Steigerung der Hämoglobinkonzentration könnte das Risiko für langfristige Morbidität potenziell reduzieren.

2. Einleitung

Der Begriff Sichelzellerkrankung umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch das Hämoglobin S - allein oder in Kombination mit einer anderen β -Globin-Mutation - verursacht werden [1, 2]. Das HbS bildet dabei mit mindestens 50% (zumeist weit mehr) den Hauptanteil des roten Blutfarbstoffs. Häufige Phänotypen sind die homozygote (HbSS)-Sichelzellerkrankung, die compound heterozygoten HbS- β -Thalassämien (HbS- β^+ bzw. HbS- β^0 -Thalassämie) und die HbSC-Krankheit. Seltener sind andere Kombinationsformen wie HbSD, und HbS OArab, HbS Lepore und HbSE.

Die Sichelzellerkrankung ist in Deutschland eine seltene Erkrankung. Inzidenz und Prävalenz haben aber in den letzten Jahren durch die Migration deutlich zugenommen. In Deutschland lebten 2017 schätzungsweise mindestens 3.000 Kinder und Erwachsene mit Sichelzellerkrankungen [3].

Die Prognose von Pat. mit Sichelzellerkrankung hat sich in den letzten Jahrzehnten langsam verbessert. In Ländern mit Neugeborenen-Screening erreichen heute 85 bis 90% aller Kinder mit Sichelzellerkrank-

heiten das Erwachsenenalter [4]. Idealerweise wird die Diagnose durch das Neonatal-Screening gestellt, das seit kurzem auch in Deutschland eingeführt wurde. Bei asymptomatischem Krankheitsverlauf oder bei Immigranten aus Ländern mit ungenügendem medizinischem Standard kann sich die Diagnostikstellung bis ins Erwachsenenalter verzögern.

3. Stand des Wissens

Das Krankheitsbild bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wird von zwei Symptomenkomplexen bestimmt:

- vaskuläre Komplikationen (vasookklusive Krisen (VOCs)) mit zunehmenden, chronischen Organschäden, die sich bereits im Kindesalter manifestieren können (siehe frühe Nutzenbewertung von Voxelotor) und
- hämolytische z. T. symptomatische (transfusionspflichtige) Anämie.

Die Anämie erhöht die Morbidität. In einer aktuellen Metaanalyse von 41 Studien korrelierte die Anämie mit einem erhöhten Risiko für cerebrovaskuläre Komplikationen, Albuminurie (als Parameter im Hinblick auf eine sich manifestierende Nierenfunktionsverschlechterung), pulmonal-arterieller Hypertonie und verkürzter Lebenserwartung [5]. In einer Modellrechnung reduzierte eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration um 1 g/dL das Komplikationsrisiko um 41-64%.

Therapiestrategien zur Linderung oder Prävention von sekundären/weiteren Komplikationen bei Pat. mit Sichelzellerkrankungen sind:

- Allogene Stammzelltransplantation,
- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten / chronische Austauschtransfusionen,
- Hydroxycarbamid,
- Crizanlizumab,
- Voxelotor.

Ein kritischer Pathomechanismus bei der Sichelzellerkrankung ist die Polymerisation von desoxygeniertem HbS zu langen Ketten, die zu der charakteristischen, namensgebenden Formveränderung der Erythrozyten führt.

Voxelotor ist ein polyaromatisches Aldehyd. Es bindet reversibel an Hämoglobin und stabilisiert es in seiner oxygenierten Form. Dadurch wird die HbS-Polymerisation verhindert.

Ergebnisse randomisierter Studien mit Voxelotor sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Voxelotor bei der Sichelzellerkrankung

Studie ¹	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Hb Ansprechrate ¹	vasookklusive Schmerzkrisen ²	Todesfälle
HOPE [6, 7],	Hb 5,5 – 10,5 g/dL, 1-10 vasookklusive Krisen innerhalb von 12 Monaten	Placebo	Voxelotor 1.500 mg	182	7 vs 51 ³ 0,13 ⁴ p < 0,0001	11,6 vs 12,4 0,86 p = 0,402	2 vs 2

¹ N - Anzahl Pat.; ² Hb Ansprechrate Anzahl der Pat. mit einem Hb-Anstieg >1g/dL nach 24 Wochen, in %; ³ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁴ Relatives Risiko (RR) für neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Voxelotor

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Eine ZVT wurde entsprechend dem Status als Orphan Drug nicht festgelegt. Geeignet zum Vergleich ist Best Supportive Care. Diese wurde in beiden Armen umgesetzt, einschl. des Einsatzes von Hydroxycarbamid.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, internationale, dreiarmlige, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie HOPE zum Vergleich von Voxelotor versus Placebo. Aufgenommen wurden Pat. im Alter von 12-65 Jahren. Die Studie war dreiarmlig:

- Placebo
- Voxelotor 900 mg / Tag
- Voxelotor 1.500 mg / Tag

Das mittlere Alter der Pat. lag bei 28, das mediane Alter bei 26 Jahren.

Die Zulassung von Voxelotor erfolgte für die Dosierung von 1.500 mg. Die Studie wurde in 12 Ländern durchgeführt, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war kein formaler Endpunkt der Zulassungsstudie. In beiden Studienarmen starben je 2 Pat.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Anämie / Hämoglobingehalt

Die Rate von Pat. mit einem Anstieg des Hämoglobingehaltes nach 24 Wochen um >1g/dL war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Endpunkt wurde bei 51% der Pat. im Voxelotor 1.500 mg – Arm, bei 33% der Pat. im Voxelotor 900 mg-Arm und bei 7% der Pat. im Placebo-Arm erreicht. Der mediane Hb-Gehalt stieg im Voxelotor 1.500 mg–Arm um 1,1 g/dL, im Voxelotor 900 mg-Arm um 0,6 g/dL und sank um 0,1 g/dL im Placebo-Arm.

Bei der Zahl der erforderlichen Erythrozytentransfusionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Voxelotor und Placebo.

4. 3. 2. 2. Hämolyse

Parameter der Hämolyse sind indirektes Bilirubin, LDH und Retikulozytenzahl. Das indirekte Bilirubin sank bei 29,1% der Pat. im Voxelotor 1.500 mg - Arm, bei 20,3% der Pat. im Voxelotor 900 mg - Arm und bei 3,2% der Pat. im Placebo-Arm. Die Retikulozytenzahl und der LDH-Wert sanken, aber statistisch nicht signifikant.

4. 3. 2. 3. Vasookklusive Krisen

Die Inzidenzrate VOCs und die Zeit bis zum Auftreten einer VOC waren sekundäre Studienendpunkte. Die adjustierte, annualisierte Rate betrug 2,77 im Voxelotor 1.500 mg-Arm, 2,76 im Voxelotor 900 mg-

Arm und 3,19 im Placebo-Arm. Numerisch war die Rate unter Voxelotor niedriger als unter Placebo, aber nicht statistisch signifikant.

4. 3. 2. 4. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe der visuellen Analogskala EQ-5D-%L VAS erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten gleich häufig im Voxelotor 1500 mg- und im Kontroll-Arm auf: **26,1** vs **26,4%**. Auch die Raten aller unerwünschten Ereignisse waren nicht unterschiedlich: **94,3** vs **89,0%**. Am häufigsten trugen Kopfschmerzen und Diarrhoe auf. Die Diarrhoe-Rate war höher unter Voxelotor als unter Placebo.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Therapie-assoziierten, unerwünschten Ereignissen lag bei 9,1% unter Voxelotor 1.500 mg, bei 5,4% unter Voxelotor 900 mg und bei 4,4% unter Placebo.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. In der Zusammenfassung werden keine als patientenrelevant eingestuft, positiven oder negativen Effekte identifiziert.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Sichelzellerkrankung ist eine hereditäre Erkrankung mit hohem, ungedecktem medizinischem Bedarf. Die zahlreichen, rezidivierenden, VOCs sind mit einer kurzfristigen und auch langfristigen Morbidität und auch Mortalität assoziiert. Eine potenzielle Ursache der VOCs ist die Anämie. Sie korreliert z. T. mit der Morbidität der Erkrankung, konkret mit dem Risiko für cerebrovaskuläre Komplikationen, Nierenfunktionsverschlechterung, pulmonal-arterieller Hypertonie und verkürzter Lebenserwartung [5]. Im Kontext der Nutzenbewertung ist zu diskutieren:

Endpunkte

Der Hämoglobinanstieg belegt die prinzipielle Wirksamkeit des Medikaments bezüglich der Behandlung eines der Kardinalsymptome der Erkrankung, der chronisch-hämolytischen Anämie. Dass die Anämie bei den Pat. unterschiedlich ausgeprägt und damit auch das Ausmaß klinischer Symptome infolge der Anämie unterschiedlich ist, wird in den Leitlinien verschiedener Länder im Sinne einer Therapieindikation berücksichtigt.

Eine Reduktion der hämolytischen Aktivität und der nachfolgend zu verzeichnende Anstieg der Hämoglobinkonzentration adressiert zusammenfassend einen zentralen Aspekt der Erkrankung.

Zur Beurteilung des langfristigen Einflusses von Voxelotor auf vaskuläre Komplikationen ist jedoch eine längere Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Nebenwirkungen

In der Zulassungsstudie wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf den Prozentsatz der Teilnehmer festgestellt, bei denen es zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Sichelzellerkrankung kam. Die Symptome sind dominierend auf Komplikationen der Grundkrankheit zurückzuführen.

Voxelotor ist ein gut verträgliches, oral applizierbares Arzneimittel bei Pat. mit Sichelzellerkrankung und hämolytischer Anämie. Die Steigerung des Hb-Gehaltes kann das Risiko für langfristige Morbidität reduzieren.

6. Literatur

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

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Ferras Alashkar (Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Westdeutsches Tumorzentrum, Universitätsklinikum Essen), Prof. Dr. Holger Cario (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinder-Hämatologie, -Onkologie & -Hämostaseologie, Ulm), Dr. Anette Hoferer (Robert-Bosch-Krankenhaus, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Stuttgart) und Dr. Stephan Lobitz (Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Koblenz) erarbeitet.