

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A)

Vom 16. März 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 12.04.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis von Valoctocogen Roxaparvovec gemäß dem Beschluss vom 2. Februar 2023 nach den Ausführungen zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) folgende Angaben angefügt:**

Valoctocogen Roxaparovec

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. August 2022):

ROCTAVIAN wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. März 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Valoctocogen Roxaparovec:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Studie BMN 270-301 (GENEr8-1): offene, einarmige Phase III-Interventionsstudie, Datenschnitt: 15. November 2021

Mortalität

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvec	
	N ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität ^a	134	1 (0,7)

Morbidität

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvec	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Blutungsereignisse (gesamte Studienperiode)^{d,e}		
Keine Blutung (ergänzend dargestellt)	134	42 (31,3)
Keine Gelenkblutung	134	96 (71,6)
Keine Blutung im Zielgelenk	134	126 (94,0)
Keine behandelte Blutung	134	79 (59,0)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Dezember 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 7. Februar 2023 sofern nicht anders indiziert.

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvovec			
	N ^c	Jährliche Blutungsrate (geschätzte ABR) ^f [95%-KI]		
jährliche Blutungsrate (gesamte Studienperiode)^{d,e}				
alle Blutungen (ergänzend dargestellt)	134	1,45 [1,06; 1,98]		
Gelenkblutungen	134	0,52 [0,31; 0,86]		
Blutungen im Zielgelenk	134	0,07 [0,03; 0,16]		
Blutungen, die keine Gelenkblutungen sind	134	0,94 [0,70; 1,24]		
Spontanblutungen	134	0,45 [0,24; 0,83]		
Blutungen bedingt durch Trauma	134	0,45 [0,30; 0,69]		
Behandelte Blutungen	134	0,90 [0,57; 1,42]		
		Baseline	Woche 104, Veränderung ggü. Baseline	
	N ^b	MW (SD)	N ^b	MW [95%-KI]; p-Wert ^h
EQ-5D-5L VAS^g				
VAS	133	79,8 (15,8)	129	3,4 [1,3; 5,4]; 0,002
	N ^b	LS Mean [95%-KI]	N ^b	LS Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ⁱ
Haemophilia Activity List (HAL)^g				
Gesamtscore	133	78,59 [75,43; 81,74]	129	3,86 [1,81; 5,91]; 0,0002
	N ^c	Median (min; max) MW (SD)		
Mediane Faktor-VIII-Aktivität mittels Chromogener Analyse (IE/dl) (ergänzend dargestellt)				
Baseline (letzter gemessene Wert vor der Valoctocogen Roxaparvovec-Infusion)	134	3,2 (0; 178,0) 12,5 (22,7)		
Woche 104	134	11,7 (0; 187,1) 22,7 (32,8)		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvovec			
	Baseline		Woche 104, Veränderung ggü. Baseline	
	N ^b	LS Mean [95%-KI]	N ^b	LS Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert ⁱ
Haemo-QoL-A^j				
Gesamtscore	131	75,98 [73,28; 78,69]	130	6,94 [5,34; 8,55]; < 0,0001
Körperliche Funktionsfähigkeit	134	70,26 [66,85; 73,67]	131	4,61 [2,42; 6,79]; < 0,0001
Rollenfunktion	133	78,33 [75,58; 81,08]	131	7,50 [5,64; 9,37]; < 0,0001
Sorgen	133	78,68 [75,09; 82,27]	131	7,16 [4,51; 9,81]; < 0,0001
Konsequenzen von Blutungen	134	73,78 [70,46; 77,11]	131	10,11 [7,87; 12,34]; < 0,0001
Emotionale Auswirkungen	133	78,28 [75,22; 81,33]	131	3,15 [0,51; 5,78]; 0,019
Bedenken hinsichtlich der Behandlung	131	76,68 [72,44; 80,93]	130	8,69 [5,85; 11,53]; < 0,0001

Nebenwirkungen

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvovec	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE, ergänzend dargestellt)	134	134 (100)
Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3	134	42 (31,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^k	134	24 (17,9)
UE mit Inzidenz ≥ 10 % oder mehr als 10 Patienten und ≥ 1 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term		
Untersuchungen	134	121 (90,3)
ALT erhöht	134	119 (88,8)
AST erhöht	134	47 (35,1)
Gewicht erhöht	134	22 (16,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	134	17 (12,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	134	109 (81,3)

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvovec	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
Erkrankungen der oberen Atemwege	134	33 (24,6)
Nasopharyngitis	134	29 (21,6)
Rhinitis	134	12 (9,0)
Follikulitis	134	11 (8,2)
Pustulöser Ausschlag	134	11 (8,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	134	94 (70,1)
Arthralgie	134	53 (39,6)
Rückenschmerzen	134	25 (18,7)
Myalgie	134	17 (12,7)
Schmerzen in den Extremitäten	134	16 (11,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	134	89 (66,4)
Übelkeit	134	51 (38,1)
Diarrhö	134	28 (20,9)
Erbrechen	134	21 (15,7)
Dyspepsie	134	11 (8,2)
Unwohlsein im Unterleib	134	10 (7,5)
Schmerzen im Oberbauch	134	10 (7,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	134	73 (54,5)
Fatigue	134	40 (29,9)
Fieber	134	31 (23,1)
Schmerzen	134	10 (7,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	134	73 (54,5)
Akne	134	36 (26,9)
Ausschlag	134	11 (8,2)
Erkrankungen des Nervensystems	134	72 (53,7)
Kopfschmerzen	134	55 (41,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	134	58 (43,3)
Husten	134	24 (17,9)
Oropharyngeale Schmerzen	134	24 (17,9)

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvovec	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	134	57 (42,5)
Muskelzerrung	134	13 (9,7)
Psychiatrische Erkrankungen	134	53 (39,6)
Insomnie	134	27 (20,1)
Ängste	134	11 (8,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	134	33 (24,6)
Augenerkrankungen	134	20 (14,9)
Endokrine Erkrankungen	134	19 (14,2)
Cushing-Syndrom	134	16 (11,9)
Gefäßerkrankungen	134	19 (14,2)
Bluthochdruck	134	16 (11,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	134	14 (10,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	134	14 (10,4)
Herzerkrankungen	134	10 (7,5)

^a Todesfälle werden in der Studie BMN 270-301 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

^b Personen mit verfügbaren Werten.

^c Anzahl aller mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelten Patienten.

^d Die Nachbeobachtungszeit für die "Gesamte Studienperiode" reicht von der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec bis zum Abschluss der Studie, bis zum Erreichen des letzten Besuchs zum Datenschnittpunkt für die Analyse oder bis zum Ausscheiden aus der Studie (je nachdem, was zuerst eintritt). Die mediane Nachbeobachtungsdauer nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Infusion betrug 110,9 Wochen.

^e In den nachgereichten Unterlagen konnte das Datum des Datenschnitts für die dargestellten Ergebnisse nicht identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um den 15.11.2021 handelt.

^f Die geschätzten AR der Blutungsereignisse sowie die 95%-KI basieren auf einer negativen Binomialregression, welche die Anzahl der behandelten Blutungen im korrespondierenden Analysezeitraum (hier Valoctocogen Roxaparvovec Infusion bis Ende Post-FVIII-Prophylaxe) mit der Dauer des Analysezeitraums im Offset modelliert (wiederholt within subject).

^g Skala 0 und 100; höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) bzw. weniger funktionelle Beeinträchtigungen (HAL) an.

^h P-Wert basierend auf einem 2-seitigen t-Test gegen 0.

ⁱ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Visite (Woche 4, 12, 26, 52, 76, 104) als unabhängige Variable.

^j Skala 0 und 100; höhere Werte zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen.

^k Die Schweregradierung erfolgt anhand der CTCAE (v4.03). Für UE, welche keine entsprechende CTCAE-Bezeichnung aufweisen, wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (s. Kapitel 2.3.4 der Nutzenbewertung). UE des Grades 4 oder 5 sollten gemäß dieser Gradierung immer als SUE berichtet werden.

Abkürzungen:
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; Haemo-QoL-A: Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvovec	
	N ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.		

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

Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5)

ca. 690 bis 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Roctavian (Wirkstoff: Valoctocogen Roxaparvovec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_de.pdf

Mit Beschluss vom 16. Juni 2022 wurde die Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 2 VerfO für die Anwendung des ATMP Valoctocogen Roxaparvovec im Anwendungsgebiet „Behandlung der Hämophilie A“ festgestellt. Sobald entsprechende Regelungen zu Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie in Kraft treten, sind diese außerdem zu beachten.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec soll durch in der Therapie der Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Informationsmaterial für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Informationsmaterial sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Valoctocogen Roxaparvovec erhöhten Risikos der Lebertoxizität, horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren, Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektorgenoms sowie Thromboembolie.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Valoctocogen Roxaparvovec ²	2 143 958,40 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

² Valoctocogen Roxaparvovec wird einmalig angewendet.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. März 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken