

# Tragende Gründe

zum 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

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels .....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec eingesetzt werden können.....</b>	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>12</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>12</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Valoctocogen Roxaparvovec am 15. September 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. September 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung schwerer Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel) bei Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bei Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um eine Gentherapie im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-31) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian) gemäß Fachinformation**

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Valoctocogen Roxaparvovec wie folgt bewertet:

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)

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

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec die einarmigen Interventionsstudien BMN 270-301 (GENEr8-1) und BMN 270-201 sowie eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie zur externen Kontrolle (BMN 270-902) vor.

In der offenen, einarmigen Phase I/II-Dosisescalationsstudie BMN 270-201 wurde die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec bei Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Population mit zulassungskonformer Dosierung ist zu gering, um relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung zu liefern (n = 7). Folglich wurde die Studie BMN 270-201 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Studie BMN 270-301 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Valoctocogen Roxaparvovec bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A. Die Studie unterteilt sich in zwei Kohorten. Es wurden Patienten aus der Beobachtungsstudie BMN 270-902 mit mindestens 6 Monaten Beobachtungszeit eingeschlossen (Rollover-Population) sowie Patienten ohne vorherige Teilnahme an der Beobachtungsstudie (Direkteinschluss). Es wurden erwachsene Männer mit Hämophilie A und einer Faktor-VIII-Restaktivität von höchstens 1 IE/dl gemäß medizinischer Vorgeschichte eingeschlossen. Darüber hinaus mussten die Patienten eine Faktor-VIII-Prophylaxe über mindestens 12 Monate vor Studieneinschluss erhalten haben und es musste eine laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers qualitativ hochwertige Dokumentation der Blutungsereignisse und der benötigten Faktor-VIII-Produkte während der vorausgegangenen 12 Monate vorliegen. Patienten mit Antikörpern gegenüber dem AAV5-Kapsid, Faktor-VIII-Antikörpern in der Vorgeschichte sowie Leberfunktionsstörungen wurden nicht eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine einmalige intravenöse Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec. Die Faktor-VIII-Prophylaxe sollte etwa vier Wochen nach der

Valoctocogen Roxaparvovec-Infusion abgesetzt werden und ab diesem Zeitpunkt nur bei Bedarf wieder aufgenommen werden.

Darüber hinaus war die therapeutische Gabe von Kortikosteroiden und/oder immunsuppressiven Wirkstoffen bei erhöhten ALT-Leberwerten möglich. Bei ca. 79 % der Patienten wurde eine Behandlung mit Kortikosteroiden aufgrund erhöhter ALT-Werte durchgeführt.

Wirksamkeits- und Sicherheitsnachbeobachtungen erfolgten bis zur Woche 52 und weitere Langzeitnachbeobachtungen bis zu 5 Jahre nach Gabe der Gentherapie. Primärer Endpunkt der Studie BMN 270-301 war die Änderung der humanen Faktor-VIII-Aktivität. Darüber hinaus wurden als sekundäre Endpunkte die Veränderung des annualisierten Verbrauchs der Faktorerersatztherapie, die Veränderung der annualisierten Anzahl von behandlungsbedürftigen Blutungsepisoden erhoben. Zusätzlich wurden patientenberichtete Endpunkte (u. a. Haemo-QoL-A, EQ-5D-5L, Haemophilia Activities List) sowie unerwünschte Ereignisse erfasst. Der pharmazeutische Unternehmer hat einen Datenschnitt der noch laufenden Studie vom 15. November 2021 eingereicht.

#### *Vorher-Nachher-Vergleich*

Der pharmazeutische Unternehmer reicht im Rahmen der Nutzenbewertung einen intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich ein. Dazu vergleicht der pharmazeutische Unternehmer u. a. Blutungsereignisse unter Faktor-VIII-Prophylaxe („Vorher“, Beobachtungsstudie BMN 270-902 bzw. retrospektiv erhobene Daten) mit Ergebnissen nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Infusion („Nachher“, Interventionsstudie BMN 270-301).

Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.

Es liegen ungleiche Erhebungsarten zwischen den vorher erhobenen Daten im Vergleich zu den in der Interventionsstudie BMN 270-301 erhobenen Daten vor. Zu Patienten, die direkt in die Studie BMN 270-301 eingeschlossen wurden, liegen rein retrospektiv erhobene Daten vor. Bei den Patienten aus der Beobachtungsstudie BMN 270-902 (Rollover-Population) liegt eine Mischung aus retrospektiv und prospektiv erhobenen Daten vor. Neben den prospektiven Daten aus der Beobachtungsstudie wurden Daten für weitere 6 Monate vor Einschluss in die Beobachtungsstudie retrospektiv erhoben. Retrospektiv erhobene Daten werden als nicht vergleichbar mit den prospektiven Daten aus der Interventionsstudie eingeschätzt.

Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe/Therapie vor der Interventionsstudie im Vergleich zur Beobachtungszeit nach Studienbeginn vorliegen.

Zudem wurden die prospektiven Daten aus der Beobachtungsstudie BMN 270-902 nicht über einen ausreichend langen Zeitraum von etwa einem Jahr erhoben, sodass bei einer Annualisierung der prospektiven Daten Verzerrungen auf Grund von Extrapolationen nicht ausgeschlossen werden können.

Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

#### *Indirekte Vergleiche*

Der pharmazeutische Unternehmer legt zwei weitere indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen vor. Er vergleicht die Blutungsereignisse der Rollover-Population der Studie BMN 270-301 mit jenen Patienten, die aus der Beobachtungsstudie BMN 207-902 nicht in die Studie BMN 270-301 aufgenommen wurden. Darüber hinaus vergleicht der pharmazeutische

Unternehmer die Analysepopulation der Studie BMN 270-301 mit den Ausgangsmerkmalen der HAVEN 3-Gruppe D (Emicizumab-Studie).

Die beiden indirekten Vergleich werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da nicht ausreichend Informationen vorliegen, um eine methodische Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung durchzuführen.

### Mortalität

In der Studie BMN 270-301 trat ein Todesfall auf.

### Morbidität

#### *Blutungsereignisse*

Patienten der Studie BMN 270-301 dokumentieren jegliche Blutungsereignisse sowie den Faktor-VIII-Prophylaxeverbrauch in einem persönlichen Patiententagebuch. Während der Screening-Periode erhielten die Patienten ein Training zum Führen des Patiententagebuchs.

Neben Ergebnissen zu deskriptiven Häufigkeiten von Blutungen werden annualisierte Blutungsraten für alle Blutungen sowie differenziert nach Gelenkblutungen, Blutungen im Zielgelenk, Blutungen die keine Gelenkblutungen sind, Spontanblutungen, Blutungen bedingt durch Trauma sowie behandelte Blutungen vorgelegt. Blutungen, die auf eine Operation oder einen anderen Eingriff zurückzuführen sind, werden nicht berücksichtigt. Bei der Behandlung muss es sich um eine exogene Faktor-VIII-Ersatztherapie handeln. Zielgelenke werden definiert als Problemgelenke mit einem der folgenden Symptome: Chronische Gelenkschmerzen, chronische Synovitis, hämophile Arthropathie, Bewegungseinschränkung oder wiederkehrende Blutungen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse für die gesamte Studienperiode, d. h. ab Valoctocogen Roxaparvovec-Infusion, sowie ab dem geplanten Ende der Faktor-VIII-Prophylaxe (alle Zeiträume ab Woche 5) oder dem tatsächlichen Ende der Faktor-VIII-Prophylaxe („Post-Prophylaxe“) vorgelegt. Im Beschluss werden die Ergebnisse zu Blutungsereignissen für die gesamte Studienperiode dargestellt, da Blutungen im gesamten Zeitraum nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Gabe patientenrelevant sind.

Die Blutungsereignisse sowie die Blutungsrate für „keine Blutungen“ bzw. „alle Blutungen“ werden ergänzend dargestellt, da keine Definition eines „vermuteten“ Blutungsereignis gegeben wird, so dass Unklarheiten über die Blutungsereignisse bzw. die „vermuteten“ Blutungsereignisse bestehen.

Circa 31 % der Patienten hatten keine Blutung nach der Gabe von Valoctocogen Roxaparvovec, bei ca. 71 % trat keine Gelenkblutung und bei 94 % keine Blutung im Zielgelenk auf. Bei 59 % der Patienten trat keine behandelte Blutung im gesamten Studienverlauf auf. Die geschätzte jährliche Blutungsrate (ABR) für „alle Blutungen“ liegt bei 1,45 und für „behandelte Blutungen“ bei 0,9.

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

Der Gesundheitszustand wird in der Studie BMN 270-301 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L erhoben. Mit der VAS schätzen die Personen bezogen auf den aktuellen Tag ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Es zeigt sich für den Endpunkt eine Steigerung der Werte von Baseline bis zu Woche 104. Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

#### *Haemophilia Activities List (HAL)*

Die HAL ist ein patientenberichteter Fragebogen, der den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei Erwachsenen misst. Der erste Teil der HAL besteht aus 42 Items, die in sieben Domänen aufgeteilt werden können und jeweils spezifische Schwierigkeiten auf Grund von Hämophilie erfragen. Die Antworten werden auf einer 6-stufigen Skala angegeben (1: unmöglich, 2: immer - 6: nie). Die normalisierten Summenscores haben Werte zwischen 0 (schwerste Beeinträchtigungen) und 100 (nie Beeinträchtigungen). Die HAL wurde in der Studie BMN 270-301 eingesetzt.

Die Ergebnisse der HAL zeigen eine Veränderung von Baseline bis zu Woche 104, die auf eine weniger ausgeprägte funktionelle Beeinträchtigung hindeutet. Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

#### *Faktor-VIII-Aktivität (ergänzend dargestellt)*

Der Endpunkt Faktor-VIII-Aktivität ist der primäre Endpunkt der Studie BMN 270-301. Unter Einsatz eines chromogenen Gerinnungstests wurde die Faktor-VIII-Aktivität gemessen. Es zeigt sich eine Erhöhung des Mittelwerts zu Woche 104 gegenüber Baseline.

Aufgrund des bekannten natürlichen Verlaufs der Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass Patienten, die unter einer schweren Hämophilie A leiden, im natürlichen Verlauf ihrer Erkrankung spontan klinisch relevant höhere Faktor-VIII-Aktivität erlangen. Es bleibt unklar, wie sich die Faktor-VIII-Aktivität langfristig über den Beobachtungszeitraum der Studie BMN 270-301 hinaus entwickelt.

Bei dem Endpunkt Faktor-VIII-Aktivität handelt es sich um einen Parameter, der nicht per se patientenrelevant ist, da es sich um einen Laborparameter handelt. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt wurden im Beschluss dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie BMN 270-301 handelt und um einen wichtigen Parameter zur Therapiesteuerung.

Zusätzlich zu der Faktor-VIII-Aktivität wurde in der Studie BMN 270-301 die Begleittherapie mit Faktor-VIII-Präparaten erfasst. Die Faktor-VIII-Prophylaxe sollte etwa vier Wochen nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Infusion abgesetzt werden und ab diesem Zeitpunkt nur bei Bedarf wieder aufgenommen werden.

Nur 4,5 % (n = 6) der Patienten haben eine prophylaktische Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten mindestens 5 Wochen nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Gabe wieder aufgenommen bzw. starteten die Behandlung mit Emicizumab. Bei 44 % (n = 59) der Patienten erfolgte eine Faktor-VIII-Behandlung im Zeitraum von Woche 5 nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Gabe bzw. vom Zeitpunkt 3 Tage nach dem Ende der Faktor-VIII-Prophylaxe (je nachdem was zuletzt eintrat) bis zur letzten Visite vor dem Datenschnitt. Eine Faktor-VIII-Therapie konnte bei Bedarf wieder aufgenommen werden und konnte sowohl eine prophylaktische Faktor-VIII-Gabe als auch Bedarfsbehandlungen bei akuten Blutungsepisoden umfassen. Im selben Zeitraum verblieben 56 % (n = 75) der Patienten ohne jedwede Behandlung mit Faktor-VIII-Präparaten (weder als Prophylaxe noch als Bedarfsbehandlung).

Eine langfristige Vermeidung regelmäßiger Prophylaxe oder Bedarfsbehandlungen mit Gerinnungsfaktor-Präparaten kann patientenrelevant sein, sofern dadurch andere Endpunkte (z.B. Blutungsrate) nicht negativ beeinflusst werden.

Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden. Zudem liegen keine Daten darüber vor, ob es sich um langfristige Effekte handelt.

### Lebensqualität

#### *Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (Haemo-QoL-A)*

Der Haemo-QoL-A ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Erwachsenen mit Hämophilie und wird in der Studie BMN 270-301 eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus 41 Items die in sechs Domänen unterteilt werden: körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, Sorgen, Konsequenzen von Blutungen, emotionale Auswirkungen, Bedenken hinsichtlich der Behandlung. Der Bezugszeitraum umfasst die letzten vier Wochen. Antworten werden auf einer Skala von 0 („niemals“) bis 5 („immer“) angegeben und können zu einer Skala von 0 bis 100 transformiert werden. Neben dem Gesamtscore werden Domänen-Scores gebildet. Höhere Werte weisen auf eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen hin.

Im Gesamtscore zeigt sich eine Erhöhung von Baseline bis zu Woche 104. Auch in den einzelnen Domänen-Scores zeigt sich eine Erhöhung von Baseline bis zu Woche 104. Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

### Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patienten der Studie BMN 270-301 auf. Bei ca. 31 % der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades  $\geq 3$  dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei ca. 18 % der Patienten berichtet.

### Gesamtbewertung

Für Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen 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) liegen Daten der einarmigen Studie BMN 270-301 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich basierend auf der Beobachtungsstudie BMN 270-902 bzw. retrospektiv erhobenen Daten und der Interventionsstudie BMN 270-301 vorgelegt. Der Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet und wird als nicht ausreichend valide eingestuft, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Eine quantitative Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien ‚gering‘, ‚beträchtlich‘ oder ‚erheblich‘ ist auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich. Unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A bei Erwachsenen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz



7 der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung konnten nur einarmige Daten aus der Studie BMN 270-301 berücksichtigt werden. Das Verzerrungspotenzial der einarmigen Studiendaten wird auf Studien- und Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Roctavian mit dem Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec.

Roctavian wurde als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen 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).

Für Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung von Erwachsenen 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) liegen Ergebnisse der einarmigen Studie BMN 270-301 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Darüber hinaus wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich basierend auf der Beobachtungsstudie BMN 270-902 bzw. retrospektiv erhobenen Daten und der Interventionsstudie BMN 270-301 vorgelegt. Der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet und wird als nicht ausreichend valide eingestuft, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.

Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für eine vergleichende Bewertung vor. Damit ist eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die in der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten Patientenzahlen.

### **2.3 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](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2023).

Valoctocogen Roxaparvovec ist eine Gentherapie, die zur Verabreichung als Einzeldosis mittels intravenöser Einzelinfusion bestimmt ist.

Die empfohlene Dosis beträgt  $6 \times 10^{13}$  Vektorgenome pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße männlicher Patienten aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 85,0 kg)<sup>2</sup>, da von Hämophilie überwiegend das männliche Geschlecht betroffen ist.

---

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Valoctocogen Roxaparvec	Einmalgabe	1	1	1

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/Pati- ent/Beha- ndlungsta- ge	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchsc- hnittsverbrau- ch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Valoctocogen Roxaparvec	6 x 10 <sup>13</sup> vg/kg KG	510 x 10 <sup>13</sup> vg	31,88 x 2 x 10 <sup>13</sup> x 8 ml	1	31,88 x 16 x 10 <sup>13</sup> vg

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgr- öße	Kosten (Apotheke nabgabepr- eis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Valoctocogen Roxaparvec 2 x 10 <sup>13</sup> vg/ml	1 INF	74 557,19 €	2,00 €	7 293,75 €	67 261,44 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Vor der Anwendung von Valoctocogen Roxaparvec ist eine AAV5-Antikörpertestung mit einem entsprechend validierten Test durchzuführen. Für den Test liegt noch keine Abrechnungsnummer im EBM-Katalog vor. AAV-Testungen allgemein werden über die Ziffer 32641 „Ähnliche Untersuchungen unter Angabe der Antikörperspezifität“ abgerechnet.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Valoctocogen Roxaparvovec				
Valoctocogen Roxaparvovec	AAV5-Antikörpertestung	1	nicht bezifferbar	

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

## 3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

## 4. Verfahrensablauf

Am 15. September 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Januar 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 7. Februar 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	18. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. Februar 2023; 15. Februar 2023; 1. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken