



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Valoctocogen Roxaparvovec

Vom 16. März 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	13
4.	Verfahrensablauf .....	13
5.	Beschluss .....	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	24
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>31</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	31
2.	Bewertungsentscheidung .....	31
2.1	Nutzenbewertung .....	31
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>32</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	41
5.1	Stellungnahme der BioMarin International Limited .....	41
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG .....	105
5.3	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....	112
5.4	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG .....	117

5.5	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	123
5.6	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	129
5.7	Stellungnahme der CSL Behring GmbH .....	136
5.8	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	140
5.9	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	187
5.10	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) .	191
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>211</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	211

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 Roxaparvec (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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec. Die Faktor-VIII-Prophylaxe sollte etwa vier Wochen nach der Valoctocogen Roxaparvec-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

### *Blutungseignisse*

Patienten der Studie BMN 270-301 dokumentieren jegliche Blutungseignisse 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 Blutungseignissen für die gesamte Studienperiode dargestellt, da Blutungen im gesamten Zeitraum nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Gabe patientenrelevant sind.

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

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Valoctocogen Roxaparovec	Einmalgabe	1	1	1

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Valoctocogen Roxaparovec	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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Valoctocogen Roxaparovec 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 Roxaparovec 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 Roxaparovec				
Valoctocogen Roxaparovec	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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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



## **5. Beschluss**

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**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 Roxaparvec**

Beschluss vom: 16. März 2023

In Kraft getreten am: 16. März 2023

BAnz AT 25.04.2023 B2

### **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 Roxaparvec 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 Roxaparvec:**

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



### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>3</sup>

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 Roxaparvovec	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität <sup>a</sup>	134	1 (0,7)

#### Morbidität

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvovec	
	N <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Blutungsereignisse (gesamte Studienperiode)<sup>d,e</sup></b>		
Keine Blutung (ergänzend dargestellt)	134	42 (31,3)
Keine Gelenkblutung	134	96 (71,6)

<sup>3</sup> 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 Roxaparvec	
	N <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Keine Blutung im Zielgelenk	134	126 (94,0)
Keine behandelte Blutung	134	79 (59,0)

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvec			
	N <sup>c</sup>	Jährliche Blutungsrate (geschätzte ABR) <sup>f</sup> [95%-KI]		
<b>jährliche Blutungsrate (gesamte Studienperiode)<sup>d,e</sup></b>				
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 <sup>b</sup>	MW (SD)		N <sup>b</sup> MW [95%-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>EQ-5D-5L VAS<sup>g</sup></b>				
VAS	133	79,8 (15,8)	129	3,4 [1,3; 5,4]; 0,002
	N <sup>b</sup>	LS Mean [95%-KI]	N <sup>b</sup>	LS Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
<b>Haemophilia Activity List (HAL)<sup>g</sup></b>				
Gesamtscore	133	78,59 [75,43; 81,74]	129	3,86 [1,81; 5,91]; 0,0002
	N <sup>c</sup>	Median (min; max) MW (SD)		
<b>Mediane Faktor-VIII-Aktivität mittels Chromogener Analyse (IE/dl) (ergänzend dargestellt)</b>				
Baseline (letzter gemessene Wert vor der Valoctocogen Roxaparvec-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 Roxaparvec			
	Baseline		Woche 104, Veränderung ggü. Baseline	
	N <sup>b</sup>	LS Mean [95%-KI]	N <sup>b</sup>	LS Mean-Differenz [95%-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
<b>Haemo-QoL-A<sup>i</sup></b>				
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 Roxaparvec	
	N <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse</b> (UE, ergänzend dargestellt)	134	134 (100)
<b>Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3</b>	134	42 (31,3)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>k</sup></b>	134	24 (17,9)
<b>UE mit Inzidenz ≥ 10 % oder mehr als 10 Patienten und ≥ 1 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</b>		
<b>Untersuchungen</b>	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)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	134	109 (81,3)
Erkrankungen der oberen Atemwege	134	33 (24,6)
Nasopharyngitis	134	29 (21,6)

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvovec	
	N <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
Rhinitis	134	12 (9,0)
Follikulitis	134	11 (8,2)
Pustulöser Ausschlag	134	11 (8,2)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	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)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	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)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	134	73 (54,5)
Fatigue	134	40 (29,9)
Fieber	134	31 (23,1)
Schmerzen	134	10 (7,5)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	134	73 (54,5)
Akne	134	36 (26,9)
Ausschlag	134	11 (8,2)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	134	72 (53,7)
Kopfschmerzen	134	55 (41,0)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	134	58 (43,3)
Husten	134	24 (17,9)
Oropharyngeale Schmerzen	134	24 (17,9)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	134	57 (42,5)
Muskelzerrung	134	13 (9,7)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	134	53 (39,6)

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparovec	
	N <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Insomnie	134	27 (20,1)
Ängste	134	11 (8,2)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	134	33 (24,6)
<b>Augenerkrankungen</b>	134	20 (14,9)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	134	19 (14,2)
Cushing-Syndrom	134	16 (11,9)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	134	19 (14,2)
Bluthochdruck	134	16 (11,9)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	134	14 (10,4)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	134	14 (10,4)
<b>Herzerkrankungen</b>	134	10 (7,5)

<sup>a</sup> Todesfälle werden in der Studie BMN 270-301 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

<sup>b</sup> Personen mit verfügbaren Werten.

<sup>c</sup> Anzahl aller mit Valoctocogen Roxaparovec behandelten Patienten.

<sup>d</sup> Die Nachbeobachtungszeit für die "Gesamte Studienperiode" reicht von der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparovec 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 Roxaparovec-Infusion betrug 110,9 Wochen.

<sup>e</sup> 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.

<sup>f</sup> 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 Roxaparovec Infusion bis Ende Post-FVIII-Prophylaxe) mit der Dauer des Analysezeitraums im Offset modelliert (wiederholt within subject).

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

<sup>h</sup> P-Wert basierend auf einem 2-seitigen t-Test gegen 0.

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

<sup>j</sup> Skala 0 und 100; höhere Werte zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen.

<sup>k</sup> 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 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 Roxaparovec) 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 Roxaparovec 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 Roxaparovec 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 Roxaparovec 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 Roxaparvec <sup>4</sup>	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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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.

## 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>4</sup> Valoctocogen Roxaparvec wird einmalig angewendet.

## 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



### Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

### Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 25. April 2023  
BAnz AT 25.04.2023 B2  
Seite 1 von 7

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses 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 Roxaparovec (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 Roxaparovec gemäß dem Beschluss vom 2. Februar 2023 nach den Ausführungen zur Beschränkung der Versorgungsbefugnis nach § 35a Absatz 3b Satz 2 SGB V folgende Angaben angefügt:

#### **Valoctocogen Roxaparovec**

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 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung 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:<sup>1</sup>

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)

<sup>1</sup> 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.





### 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 <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamt mortalität <sup>a</sup>	134	1 (0,7)

#### Morbidität

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvec	
	N <sup>c</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

#### Blutungsereignisse (gesamte Studienperiode)<sup>d, e</sup>

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)

Studie BMN 270-301 Endpunkt	Valoctocogen Roxaparvec	
	N <sup>c</sup>	Jährliche Blutungsrate (geschätzte ABR) <sup>f</sup> [95 %-KI]

#### jährliche Blutungsrate (gesamte Studienperiode)<sup>d, e</sup>

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 gegenüber Baseline	
	N <sup>b</sup>	MW (SD)	N <sup>b</sup>	MW [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>EQ-5D-5L VAS<sup>g</sup></b>				
VAS	133	79,8 (15,8)	129	3,4 [1,3; 5,4]; 0,002
	N <sup>b</sup>	LS Mean [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	LS Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
<b>Haemophilia Activity List (HAL)<sup>g</sup></b>				
Gesamtscore	133	78,59 [75,43; 81,74]	129	3,86 [1,81; 5,91]; 0,0002
	N <sup>c</sup>	Median (min; max) MW (SD)		
<b>Mediane Faktor-VIII-Aktivität mittels Chromogener Analyse (IE/dl) (ergänzend dargestellt)</b>				
Baseline (letzter gemessene Wert vor der Valoctocogen Roxaparvec-Infusion)	134	3,2 (0; 178,0) 12,5 (22,7)		
Woche 104	134	11,7 (0; 187,1) 22,7 (32,8)		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
	Valoctocogen Roxaparvec			
	Baseline		Woche 104, Veränderung gegenüber Baseline	
Studie BMN 270-301 Endpunkt	N <sup>b</sup>	LS Mean [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	LS Mean-Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>i</sup>
<b>Haemo-QoL-A<sup>j</sup></b>				
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
<b>Nebenwirkungen</b>				
	Valoctocogen Roxaparvec			
Studie BMN 270-301 Endpunkt	N <sup>c</sup>	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) <sup>k</sup>	134	24 (17,9)
UE mit Inzidenz $\geq$ 10 % oder mehr als 10 Patienten und $\geq$ 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)
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 Knochen-erkrankungen	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)
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)
Herzkrankungen	134	10 (7,5)

<sup>a</sup> Todesfälle werden in der Studie BMN 270-301 im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst.

<sup>b</sup> Personen mit verfügbaren Werten.

<sup>c</sup> Anzahl aller mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelten Patienten.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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. November 2021 handelt.

<sup>f</sup> 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).

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

<sup>h</sup> P-Wert basierend auf einem zweiseitigen t-Test gegen 0.

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

<sup>j</sup> Skala 0 und 100; höhere Werte zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. weniger Beeinträchtigungen.

<sup>k</sup> Die Schweregradierung erfolgt anhand der CTCAE (v4.03). Für UE, welche keine entsprechende CTCAE-Bezeichnung aufweisen, wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet (siehe Nummer 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: Hemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; IE: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LS: Least squares; MMRM: Gemischtes Modell für 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 Roxaparvec) 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec 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 Roxaparvec <sup>2</sup>	2 143 958,40 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	nicht bezifferbar

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

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

<sup>2</sup> Valoctocogen Roxaparvec 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A 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.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. September 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 7. Februar 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

## **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.



## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Valoctocogene roxaparvec (Hämophilie A)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Valoctocogene roxaparvec
- **Handelsname:** Roctavian
- **Therapeutisches Gebiet:** Hämophilie A (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BioMarin International Ltd.
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.09.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.12.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.01.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang März 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-09-15-D-876)

### Modul 1

(PDF 605,37 kB)

### Modul 2

(PDF 685,84 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,23 MB)

### Modul 4A

(PDF 5,52 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.12.2022 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/877/>

15.12.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Valoctocogene roxaparvovec (Hämophilie A) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
**Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1,06 MB)

**Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 393,29 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.01.2023
  - Mündliche Anhörung: 23.01.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.01.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.01.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Valoctocogene roxaparvovec - 2022-09-15-D-876*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.01.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.01.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang März 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Valoctocogene roxaparvovec (Hämophilie A) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Januar 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BioMarin International Limited	05.01.2022
Roche Pharma AG	21.12.2002
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.12.2022
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	28.12.2022
Bayer Vital GmbH	05.01.2022
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	05.01.2022
CSL Behring GmbH	05.01.2022
Pfizer Pharma GmbH	05.01.2022
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	05.01.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) - verfristet	12.01.2022

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>BioMarin International Limited</b>						
Frau Kruiskamp	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Hawes	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Reichert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Sens	nein	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Roche Pharma AG</b>						
Frau Dr. Bayer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Flacke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Herr Dr. Dietrich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Hellinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Lampert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Takeda Pharma Vertrieb GmbH &amp; Co. KG</b>						
Frau Biebernack	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Frau Serdani-Neuhaus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH						
Frau Dr. Caruso	ja	nein	nein	nein	nein	ja
El Hadouchi	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Frau Bauer	ja	nein	-	nein	nein	nein
Frau Dr. Thomsen	ja	ja	nein	nein	nein	nein
CSL Behring GmbH						
Herr Priv.-Doz. Dr. Gromer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Jülich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Dr. Ecke	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Rauchensteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)						
Herr Priv.-Doz. Dr. Klamroth	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Oldenburg	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Miesbach	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein



## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der BioMarin International Limited

Datum	05.01.2023
Stellungnahme zu	Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)
Stellungnahme von	<i>BioMarin International Limited</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BioMarin begrüßt die Gelegenheit, eine schriftliche Stellungnahme zum Entwurf der am 15. Dezember 2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des G-BAs für Valoctocogen Roxaparvovec abzugeben.</p> <p>Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®) ist indiziert für die Behandlung der schweren Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten, die keine Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte hatten und keine nachweisbaren Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) aufweisen.</p> <p>Valoctocogen Roxaparvovec erhielt am 24. August 2022 von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine bedingte Marktzulassung und ist die erste Behandlung für Hämophilie A, bei der der Orphan-Status, bestätigt wurde.</p> <p>Hämophilie A (HA) ist eine seltene (&lt;1/10.000) angeborene, X-chromosomal vererbte Erkrankung, die durch einen Mangel an Gerinnungs-Faktor VIII gekennzeichnet ist. In Deutschland sind etwa 56,7 % der HA-Population von einer schweren HA betroffen [1]. Sofern die schwere HA nicht prophylaktisch mit FVIII-Ersatz oder Emicizumab behandelt wird, kommt es häufig zu spontanen Blutungen, typischerweise in Gelenke. Gelenkblutungen können zu schmerzhaften und fortschreitenden Gelenkschäden führen, die sich negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) auswirken.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Valoctocogen Roxaparvovec wird in einem umfassenden klinischen Studienprogramm untersucht. Das Studienprogramm umfasst eine Phase-I/II-Dosis-Eskalationsstudie mit einer Nachbeobachtungszeit von derzeit sechs Jahren (BMN 270-201), eine weitere zulassungsrelevante Phase-III-Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von derzeit berichteten zwei bis drei Jahren (BMN 270-301, Daten für drei bis vier Jahre stehen im Januar 2023 zur Verfügung) sowie eine prospektive nicht-interventionelle Studie (NIS, BMN 270-902), bei der in Frage kommende Teilnehmer in die Studie BMN 270-301 eintreten konnten.</p> <p>Die umfangreichen Erkenntnisse aus diesem aufwendigen klinischen Studienprogramm sollten für die Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec herangezogen werden.</p> <p>Insbesondere die Daten aus der Studie BMN 270-201 liefern langfristige (d. h. über 6 Jahre) Ergebnisse, die für die Patienten relevant sind (z. B. Blutungsereignisse, HRQoL und Sicherheit) und geben Aufschluss über die Dauerhaftigkeit der Wirkung einer einmalig verabreichten Gentherapie; Daten, die aus der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie derzeit noch nicht verfügbar sind.</p> <p>Darüber hinaus liefern die Daten aus der prospektiven NIS-Studie BMN 270-902 wichtige Ausgangsdaten zu Blutungsereignissen und zur Behandlung bei der Rollover-Kohorte (n=112) vor deren Aufnahme in die Studie BMN 270-301. Dieses intra-individuelle Studiendesign wurde diskutiert und berücksichtigt das Feedback der Zulassungsbehörden, um eine genauere Erfassung der Ausgangsdaten zu gewährleisten. Patientenrelevante Endpunkte im Zusammenhang mit der Gentherapie für schwere Hämophilie A sind die FVIII-Aktivitätswerte und die</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendung einer FVIII-Substitutionstherapie. In den Behandlungsleitlinien wird der Schweregrad der Erkrankung auf der Grundlage der FVIII-Aktivitätswerte klassifiziert, die zusammen mit dem Blutungsphänotyp als Grundlage für Behandlungsentscheidungen herangezogen werden und umgekehrt mit schlechteren klinischen Ergebnissen und einer schlechteren Lebensqualität korrelieren. Darüber hinaus wird in den Behandlungsleitlinien für Personen mit schwerer Hämophilie A eine lebenslange prophylaktische Behandlung zur Verhinderung von Blutungen empfohlen, was sich als erhebliche Belastung für die Patienten erwiesen hat.</p> <p>In der folgenden Vorlage geben wir, soweit möglich, Antworten auf die vom G-BA gestellten Fragen.</p> <p>Abschließend möchte BioMarin darauf hinweisen, dass der G-BA Valoctocogen Roxaparvec in Kurzform als "ValRox" bezeichnet, welches ein eingetragener Markenname für Naproxen ist. Daher bittet BioMarin den G-BA um die Verwendung des vollständigen internationalen Freinamens (INN).</p>	
<p>Seite 17 ff. 2.3.2 Morbidität - Blutungsereignisse <i>„Die Endpunkte "Alle Blutungsereignisse" und "Behandelte Blutungsereignisse" werden aufgrund von Unklarheiten in der Erfassung und der damit verbundenen unklaren Validität nicht in die Nutzenbewertung einbezogen (nur ergänzend erfasst):“</i></p> <p>Spezifische Anmerkungen zu den fehlenden Informationen zur Operationalisierung von Blutungsereignissen entnehmen Sie bitte den untenstehenden Ausführungen in der Vorlage (Anhang 1). Zusätzlich finden Sie das Patiententagebuch im Anhang [2].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu Blutungsereignissen wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8	<p><b>Anmerkung: Abschnitt 2.1 Studiengrundlage für die Nutzenbewertung</b></p> <p>Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis besagt, dass die Studie BMN 270-201 für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, da <i>"Population mit zulassungskonformer Dosierung zu gering (n = 7)"</i>.</p> <p>Valoctocogen Roxaparvovec ist eine auf einem AAV5-Vektor (Adeno-assoziiertes Virus vom Serotyp 5) basierende Gentherapie, die in einer einmaligen intravenösen Dosis verabreicht wird. Hierdurch soll eine langanhaltende Expression von aktivem humanem FVIII im Plasma erreicht werden, synthetisiert aus vektor-transduziertem Lebergewebe. Die Notwendigkeit einer dauerhaften prophylaktischen Behandlung mit FVIII-Produkten (rekombinant oder plasmatisch) oder Emicizumab zur Substitution entfällt hierdurch.</p> <p>In Bezug auf die Dauer der Wirksamkeit liefert die Studie BMN 270-201 Daten zu den Langzeitergebnissen, die aus der Zulassungsstudie BMN 270-301 derzeit nicht abzuleiten sind. Mit dem aktuellen Datenschnitt (29.03.2022) liefert die Studie BMN 270-201 6-Jahres-Nachbeobachtungsdaten, welche die Zulassungsstudie BMN 270-301 (d.h. 2-3 Jahre Nachbeobachtung mit dem Datenschnitt vom 15.11.2021) noch nicht abdeckt). Somit liefert die Studie BMN 270-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>In der offenen, einarmigen Phase I/II-Dosiseskalationsstudie 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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>201, in Bezug auf die langfristige Wirksamkeit, Daten mit dem höchsten Evidenzgrad und ist daher vom G-BA für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Für die Endpunkte, die der G-BA im Entwurf der Nutzenbewertung akzeptiert oder ergänzend betrachtet hat, zeigt die Studie BMN 270-201 (n=7 Teilnehmer, die 6x10<sup>13</sup> vg/kg erhielten):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Während der sechsjährigen Nachbeobachtungszeit wurde eine erhöhte endogene FVIII-Aktivität beobachtet. Die beobachteten mittleren (SD) Faktorspiegel erreichten im Jahr 1 nach der Verabreichung Werte im Normalbereich (63,59 IU/dl; SD 36,48) und blieben bis zum Jahr 6 im Bereich der leichten Hämophilie (5 IU/dL bis 40 IU/dL); die mittlere FVIII-Aktivität nach ≥6 Jahren beträgt 9,8 (SD 9,9).</li> <li>• Anhaltende Verbesserungen der Haemo-QOL-A während der sechsjährigen Nachbeobachtungszeit. Mittlere Veränderung des HAEMO-QOL-A-Gesamtscores von 6,78 (SD 15,58) Punkten gegenüber dem Ausgangswert nach sechs Jahren (Woche 312). Die Betrachtung der HAEMO-QOL-A-Domänen zeigt anhaltende Verbesserungen</li> </ul>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>während der 6-jährigen Nachbeobachtungszeit, die sich in den folgenden Bereichen zeigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die „Rollenfunktionsfähigkeit“ verbessert sich um 11,17 Punkte (SD 17,33) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>○ die „Sorgen“ verbessern sich um 7,43 (SD 15.22) Punkte</li> </ul> <p>Die mittleren Veränderungen im Haemo-QOL-A-Gesamtscore und in den oben genannten Bereichen überstiegen die minimalen klinisch relevanten Unterschiede (MID) von 5-7 für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore, der mit verteilungsbasierten Methoden [3] und eine klinisch relevante Differenz (CID) von 5,5 und 6,0 für den Gesamtscore und die einzelnen Domänen, die anhand der direkt eingeschlossenen Kohorte BMN 270-301 (n=22) geschätzt wurden, verankert in Veränderungen des EQ5D-VAS [4], was die klinisch bedeutsamen Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zusammenhang mit der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec zeigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verringerung der Blutungsereignisse, gemessen anhand der annualisierten Blutungsrate (ABR) der behandelten Blutungen gemäß der SAP-Definition, von einer</li> </ul>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ursprünglichen mittleren ABR (SD) von 17,57 (14,71) auf eine kumulative mittlere ABR (SD) von 0,66 (1,41) während der gesamten 6 Jahre nach der Verabreichung und 0,7 (1,1) nur im Jahr 6, wobei 4/7 Patienten (57,1 %) im Jahr 6 frei von behandlungsbedingten Blutungen waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Keiner der sieben Teilnehmer in der <math>6 \times 10^{13}</math> vg/kg-Kohorte von BMN 270-201 zog sich wegen unerwünschter Ereignisse zurück, entwickelte FVIII-Inhibitoren oder erlebte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung; Ereignisse Grad 3 traten nur bei einem Teilnehmer auf.</li> </ul> <p>Die Studie BMN 270-201 wurde sowohl für die Bewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die zu einer bedingten Zulassung von Valoctocogen Roxaparvovec führte, als auch für die Empfehlung des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP), den Status als Arzneimittel für seltene Leiden beizubehalten, als relevant erachtet [5]. BMN 270-201 liefert langfristige Daten zum klinisch bedeutsamen Ansprechen auf die Behandlung und wird daher in der Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC) und im EPAR-Bewertungsbericht [6, 7] ausführlicher dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus hat der G-BA in der Vergangenheit Phase-1/2-Studien mit kleinen Kohorten im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln</p>	



Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für neuartige Therapien als relevant für die Nutzenbewertung angesehen [8].</p> <p>Daher beantragt BioMarin, dass der G-BA die Studie BMN 270-201 als relevant für die Nutzenbewertung einstuft. Zusammen mit den bestätigenden Ergebnissen der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie (BMN 270-301) liefert BMN 270-201 zusätzliche wichtige Erkenntnisse über die Dauerhaftigkeit des Ansprechens auf Valoctocogen Roxaparvovec.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <b>Die Studie BMN 270-201 liefert langfristige Nachbeobachtungsdaten zu patientenrelevanten Endpunkten; daher sollte der G-BA die Studie BMN 270-201 als relevant für die Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec ansehen.</b></p>	
S. 15	<p><b>Bemerkung: Abschnitt 2.3 Endpunkte</b></p> <p>Zu den Fragebögen Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL) und Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) führt der G-BA aus:</p> <p><i>" Die patientenberichteten Fragebögen „Haemophilia Activity List“ (HAL) und „Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu den Fragebögen Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL) und Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet. Der Fragebogen</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p><i>(PROBE) werden basierend auf limitierten Informationen grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt. D (...) Jedoch ergeben sich aus den Studienunterlagen wesentliche Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung (...) sowie der Ergebnisse (...), sodass die vorliegenden Endpunktinformationen als nicht bewertungsrelevant eingestuft werden. Die Originalfragebögen konnten nicht im Herstellerdossier identifiziert werden. Es erscheint unklar, warum keinerlei Angaben zum PROBE-Fragebogen und keine näheren Ausführungen sowie Ergebnisdarstellungen zur HAL in Modul 4A des Herstellerdossiers vorliegen.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>BioMarin nimmt die Kritik des G-BA zur Kenntnis und stellt die Operationalisierung und die in der Studie BMN 270-301 erfassten Daten zur Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL) und der Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) in Anhang 2.</b></p>	<p>HAL wurde bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Der PROBE-Fragebogen wurde im Amendment aufgrund methodischer Unklarheiten und einer darauf basierenden fehlenden Interpretierbarkeit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p>		
S. 17-19	<p><b>Bemerkung: Abschnitt 2.3.2 Morbidität - Blutungsereignisse</b></p> <p>G-BA-Kommentar:</p> <table border="1" data-bbox="286 1241 1171 1350"> <tr> <td data-bbox="286 1241 432 1350">S. 17</td> <td data-bbox="432 1241 1171 1350">„Die Endpunkte „<b>Alle Blutungsereignisse</b>“ und „<b>Behandelte Blutungsereignisse</b>“ werden in der Nutzenbewertung <b>aufgrund von</b> Unklarheiten in der</td> </tr> </table>	S. 17	„Die Endpunkte „ <b>Alle Blutungsereignisse</b> “ und „ <b>Behandelte Blutungsereignisse</b> “ werden in der Nutzenbewertung <b>aufgrund von</b> Unklarheiten in der	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu Blutungsereignissen wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>
S. 17	„Die Endpunkte „ <b>Alle Blutungsereignisse</b> “ und „ <b>Behandelte Blutungsereignisse</b> “ werden in der Nutzenbewertung <b>aufgrund von</b> Unklarheiten in der			

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erhebung und der damit einhergehenden <b>unklaren Validität</b> .“</p> <p>S. 17 <b>„Es konnten keine weiteren Informationen zur Operationalisierung und Erhebung von Blutungsereignissen (generell) in den Originalstudienunterlagen identifiziert werden.“</b></p> <p>S. 18 <b>“Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar beschrieben. Eine maßgebliche Einschränkung ist, dass eine klare Definition für ein Blutungsereignis oder ein vermutetes Blutungsereignis und das diesbezüglich geplante Dokumentationsvorgehen sowie Einzelheiten zum Verifizierungsprozess nicht identifiziert werden konnten“</b></p> <p>S. 18 <b>„Das Patiententagebuch lag zur Nutzenbewertung nicht im Herstellerdossier vor. Zudem sind in den eingereichten Studienunterlagen keine Informationen zur spezifischen Dokumentation und Klassifizierung der Blutungsepisoden im Patiententagebuch dargelegt.</b></p> <p>S. 18-19 <b>„(...) geht nicht hervor, inwiefern während der Erhebung die Blutungsereignisse unterschieden werden sollen und ob weitere Spezifizierungen (wie z. B. „Muskeleinblutungen“) möglich sind</b></p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>S. 19  <i>„Unklar ist, wie die Erhebung im Patiententagebuch erfolgt, (...). Ob <b>etwaige Reklassifizierungen von Blutungsereignissen</b> durch das Prüfpersonal möglich und geplant sind, ist nicht bekannt. Eine <b>etwaig verzerrende interindividuelle Varianz der Dokumentationsqualität</b> und des -umfangs in den Patiententagebüchern kann in Ermangelung entsprechender Erhebungsinformationen nicht ausgeschlossen werden. <b>Unklar ist zudem, anhand welcher Kriterien die Behandlungsbedürftigkeit bzw. Nicht-Behandlungsbedürftigkeit einer Blutung von wem eingeschätzt werden soll.</b>“</i></p> <p>S. 19  <i>„Die spezifische Operationalisierung <b>„Alle Blutungsereignisse“</b> erscheint nur teilweise nachvollziehbar. Neben den Erhebungsunklarheiten liegen hier auch Unklarheiten zur spezifischen Auswertung (...) vor. Zum Endpunkt <b>„Behandelte Blutungsereignisse“</b> liegen im Vergleich zur Operationalisierung des Endpunktes <b>„Alle Blutungsereignisse“</b> spezifischere Angaben zum Auswertungsvorgehen vor, (...). Die <b>Wertungsvorgaben in den Studienunterlagen sind jedoch nicht eindeutig formuliert und wurden</b></i></p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="286 523 427 598"></td> <td data-bbox="427 523 1171 598"><b>vorliegend nach bestem Verständnis zusammengefasst beschrieben.</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 598 427 778">S. 19</td> <td data-bbox="427 598 1171 778"><b>„(...) Unklarheiten zur Erhebung von Blutungsereignissen bestehen und die Auswertungsvorgaben in der Gesamtschau nicht eindeutig nachvollziehbar in den Studienunterlagen präspezifiziert und beschrieben sind.“</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="286 778 427 1062">S. 19</td> <td data-bbox="427 778 1171 1062"><b>„Aufgrund der eingeschränkten Informationen zu Erhebung und Operationalisierung von Blutungsereignissen sowie den spezifischen Unklarheiten hinsichtlich der endpunktspezifischen Auswertung innerhalb der Studie BMN 270-301 wird die jeweilige Validität der Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ als unklar bewertet.“</b></td> </tr> </table> <p>Hämophilie-Patienten werden in der Regel zu Hause behandelt, wie in den Leitlinien für die klinische Praxis [9] empfohlen. Da die Patienten vor Beginn der Behandlung zu Hause entsprechend geschult werden, wissen die Studienteilnehmer, wie sie Blutungen und häufige Komplikationen erkennen können. Die Patienten der Studie BMN 270-301 wurden angehalten, Blutungsereignisse in das Probandentagebuch einzutragen, so wie sie in der klinischen Praxis täglich Blutungen erkennen.</p>		<b>vorliegend nach bestem Verständnis zusammengefasst beschrieben.</b>	S. 19	<b>„(...) Unklarheiten zur Erhebung von Blutungsereignissen bestehen und die Auswertungsvorgaben in der Gesamtschau nicht eindeutig nachvollziehbar in den Studienunterlagen präspezifiziert und beschrieben sind.“</b>	S. 19	<b>„Aufgrund der eingeschränkten Informationen zu Erhebung und Operationalisierung von Blutungsereignissen sowie den spezifischen Unklarheiten hinsichtlich der endpunktspezifischen Auswertung innerhalb der Studie BMN 270-301 wird die jeweilige Validität der Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ als unklar bewertet.“</b>	
	<b>vorliegend nach bestem Verständnis zusammengefasst beschrieben.</b>							
S. 19	<b>„(...) Unklarheiten zur Erhebung von Blutungsereignissen bestehen und die Auswertungsvorgaben in der Gesamtschau nicht eindeutig nachvollziehbar in den Studienunterlagen präspezifiziert und beschrieben sind.“</b>							
S. 19	<b>„Aufgrund der eingeschränkten Informationen zu Erhebung und Operationalisierung von Blutungsereignissen sowie den spezifischen Unklarheiten hinsichtlich der endpunktspezifischen Auswertung innerhalb der Studie BMN 270-301 wird die jeweilige Validität der Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ als unklar bewertet.“</b>							

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vom G-BA <u>angenommene</u> Zusammenfassung der behandelten Blutungsereignisse (Nutzenbewertung, S.18), die im BMN 270-301 Protokoll [10] und statistischen Analyseplan (SAP) [11] präsentiert wurden, ist zutreffend.</p> <p>Den Patienten wurde geraten, die Entscheidung über die Behandlung von Blutungen (oder Nichtbehandlung) so zu treffen, wie sie es auch bei der Verwendung eines prophylaktischen FVIII-Ersatzes in der klinischen Praxis tun würden.</p> <p>Die Operationalisierung der Blutungsdaten in der Studie BMN 270-301 wird im Folgenden beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• An die Studienteilnehmer wurden Probandentagebücher (in Papierform) verteilt [2], und beim Screening-Besuch (Tag -28 bis Tag -1 vor der Valoctocogen-Roxaparovec-Infusion) wurde eine Schulung durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Schulung bestand darin, das Probandentagebuch durchzugehen und die Teilnehmer über das Ausfüllen des Formulars zu informieren.</li> <li>○ In den Probandentagebüchern werden Informationen über Blutungsereignisse und die Verwendung von Faktor VIII erfasst, die folgende Angaben enthalten</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Datum und Uhrzeit einer Blutung</li> <li>▪ Grund für eine Blutung</li> <li>▪ Lokalisation</li> <li>▪ Art der Blutung</li> <li>▪ Symptome (bei Gelenk- oder Muskelblutungen)</li> <li>▪ Behandlungsverlauf der Blutung</li> <li>▪ Notwendigkeit einer Untersuchung und/oder Behandlung in einer medizinischen Einrichtung, die die Beurteilung vorgenommen hat, dass die Blutung aufgehört hat,</li> <li>▪ Inanspruchnahme von Faktor VIII (Anzahl der Infusionen, Datum und Uhrzeit der Infusion, Produktname und Gesamtdosis)</li> <li>▪ Verpasste Tage bei der Arbeit/Schule</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten waren verpflichtet, das Patiententagebuch wöchentlich auszufüllen und bei der nächsten Studienvisite an den Studienkoordinator am jeweiligen Studienort zurückzugeben, wie im Protokoll festgelegt.</li> </ul>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Personal vor Ort prüfte die Informationen und stellte sicher, dass sie korrekt erfasst wurden. Anschließend werden die Informationen manuell in ein elektronisches Datenerfassungssystem (EDC) eingegeben. Die Blutungstagebücher werden als Teil der Originaldokumentation des Patienten für die Studie abgelegt.</li> <li>• Ein Clinical Research Associate (CRA) von BioMarins Partner Clinical Research Organisation (CRO) wurde jedem Standort zur Unterstützung und Beaufsichtigung der Aktivitäten zugewiesen. Die CRA ist für die Überprüfung der Quelldaten (Source Data Verify, SDV) gemäß den Anforderungen der International Conference on Harmonization on Good Clinical Practice (ICH GCP) verantwortlich, um sicherzustellen, dass die im EDC erfassten Informationen mit den im Blutungstagebuch des Patienten [2] erfassten Informationen übereinstimmen. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Auftreten von SDV wurde in der EDC erfasst.</li> </ul> </li> </ul>	



Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn nach der internen Überprüfung Fragen auftauchten, wurden diese vom Standort beantwortet. Wenn aufgrund von Rückfragen Änderungen an den im EDC enthaltenen Informationen vorgenommen wurden, führte die CRA eine erneute SDV dieser Informationen durch.</li> <li>• Blutungsereignisse wurden weder von der Prüfstelle noch vom CRO- oder BioMarin-Personal neu klassifiziert.</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <b>Berücksichtigung von "Blutungsereignissen" als patientenrelevanter Endpunkt bei der Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec.</b></p>	
S. 18	<p><b>Bemerkung: Abschnitt 2.3.2 Morbidität - Blutungsereignisse</b></p> <p>Der G-BA stellt fest: „In den Studienunterlagen konnte keine Definition für Zielgelenke identifiziert werden.“</p> <p>Wie vom G-BA dargelegt, wurden in der Studie BMN 270-301 die Zielgelenke von den Prüfärzten bei Studienbeginn identifiziert und als</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gelenke mit einem der folgenden Symptome definiert: chronische Gelenkschmerzen, chronische Synovitis, hämophile Arthropathie, eingeschränkte Bewegung oder wiederkehrende Blutungen. Diese Definition ist auf Seite. 163 des klinischen Studienberichts [CSR] für den Datenschnitt vom 6. November 2020 [12]. Die in der Studie BMN 270-301 verwendete Definition erfasst den Gelenkstatus ganzheitlicher als die Definition der International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) für ein Zielgelenk, die sich auf die Häufigkeit spontaner Blutungen in den letzten sechs Monaten konzentriert [13].</p> <p>Die Definition in der Studie BMN 270-301 ist eng an die Definition des Problemgelenks (PJ) angelehnt, die auf der EAHAD 2019 vorgestellt wurde [14, 15].</p>	
S. 18	<p><b>Bemerkung: Abstinenz 2.3.2 Morbidität - Blutungsereignisse</b></p> <p>Der G-BA führt aus: „Eine Schweregradeinteilung der Blutungsereignisse wurde nicht präspezifiziert “</p> <p>Es ist richtig, dass die Schweregradeinstufung im SAP ursprünglich nicht vorgegeben war. Der Schweregrad der Blutungen wurde auf der Grundlage der FVIII-Substitutionsgabe im jeweiligen Behandlungsverlauf kategorisiert. Wie im SAP für die Studie 270-301 beschrieben, wurde auf der FDA-Sitzung am 12.02.2019 post-hoc festgelegt, wie aus den verfügbaren Daten Informationen über die</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schwere der Blutung und die Bewertung der erreichten Hämostase abgeleitet werden sollten. Die behandelten Blutungen wurden in die Kategorien leicht, mittelschwer und schwer eingeteilt. Aus dem Studiendokument der 2-Jahres-Analyse (Studie BMN 270-301) geht in Tabelle 14.2.2.3 auf Seite 1496 hervor [12], dass 78,4 % der ITT-Population im gesamten Zeitraum nach der FVIII-Prophylaxe im Durchschnitt behandelte Blutungen im leichten Bereich aufwiesen, 20,9 % der Probanden behandelte Blutungen im mittleren Bereich hatten und nur 0,7 % der Probanden schwere behandelte Blutungen aufwiesen. Die Klassifizierung des Schweregrads wurde in der Ergänzung zu den klinischen Informationen [16] gemäß den auf der FDA-Sitzung am 12. Februar 2019 vereinbarten Anforderungen erfasst. Die Klassifizierung der Blutungsschwere ist in der folgenden Tabelle dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Tabelle 1: Definition der Blutungsschwere</p> <table border="1" data-bbox="288 596 1198 1002"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 600 477 651">Schweregrad</th> <th colspan="3" data-bbox="477 600 1193 651">Definition auf der Grundlage der Verwendung von FVIII zur Behandlung von Blutungen</th> </tr> <tr> <td data-bbox="293 651 477 708"></td> <td data-bbox="477 651 788 708">Anzahl der Behandlungen Tag(e)</td> <td data-bbox="788 651 916 708"></td> <td data-bbox="916 651 1193 708">Gesamtdosis (IU/kg)</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 708 477 750"><b>Mild</b></td> <td data-bbox="477 708 788 750">1</td> <td data-bbox="788 708 916 750">UND</td> <td data-bbox="916 708 1193 750">≤ 50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 750 477 807"><b>Moderat</b></td> <td colspan="3" data-bbox="477 750 1193 807">die Behandlungstage und/oder die Gesamtdosis entsprechen nicht der Einstufung als leicht oder schwer</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 807 477 849"><b>Schwer*</b></td> <td data-bbox="477 807 788 849">≥ 4</td> <td data-bbox="788 807 916 849">UND</td> <td data-bbox="916 807 1193 849">≥ 200</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 849 1193 948">* Handelt es sich bei der Blutung um ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SAE), wird der Schweregrad automatisch als "schwer" eingestuft, unabhängig von den oben genannten Kriterien.</p> <p data-bbox="293 948 1193 1002">Quelle: Clinical Information Amendment [16]</p> <p data-bbox="288 1018 1193 1332">Zu den retrospektiv erhobenen historischen Daten über Blutungsereignisse und den FVIII-Verbrauch ist anzumerken, dass diese von BioMarin geschlossen wurden, so dass keine Änderungen an diesen Datensätzen vorgenommen werden konnten, nachdem die Probanden in die Studie aufgenommen worden waren. BioMarin stellte diese Daten der FDA zur Verfügung, bevor die Verblindung der Wirksamkeitsendpunkte in der Studie 270-301 aufgehoben wurde, wodurch die Verzerrung bei der Überprüfung und Interpretation der retrospektiven Daten verringert wurde.</p>		Schweregrad	Definition auf der Grundlage der Verwendung von FVIII zur Behandlung von Blutungen				Anzahl der Behandlungen Tag(e)		Gesamtdosis (IU/kg)	<b>Mild</b>	1	UND	≤ 50	<b>Moderat</b>	die Behandlungstage und/oder die Gesamtdosis entsprechen nicht der Einstufung als leicht oder schwer			<b>Schwer*</b>	≥ 4	UND	≥ 200	
Schweregrad	Definition auf der Grundlage der Verwendung von FVIII zur Behandlung von Blutungen																					
	Anzahl der Behandlungen Tag(e)		Gesamtdosis (IU/kg)																			
<b>Mild</b>	1	UND	≤ 50																			
<b>Moderat</b>	die Behandlungstage und/oder die Gesamtdosis entsprechen nicht der Einstufung als leicht oder schwer																					
<b>Schwer*</b>	≥ 4	UND	≥ 200																			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19	<p><b>Bemerkung: Abschnitt 2.3.2 Morbidität - FVIII-Ersatz</b></p> <p>Der G-BA führt aus: <i>„Die beiden Endpunkte „Annualisierter Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien“ und „Annualisierte Infusionsrate der exogenen FVIII-Ersatztherapie“ werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Endpunkte bilden Dosen und/oder Applikationshäufigkeiten ab, welche nicht per se patientenrelevant sind.“</i></p> <p>Die Prophylaxe bei Hämophilie besteht in der regelmäßigen Verabreichung (intravenös, subkutan oder auf andere Weise) eines hämostatischen Mittels/einer hämostatischen Substanz, um die Hämostase zu verbessern und Blutungen wirksam zu verhindern. Die Prophylaxe soll es Menschen mit Hämophilie ermöglichen, ein gesundes und aktives Leben zu führen, einschließlich der Teilnahme an den meisten körperlichen und sozialen Aktivitäten (zu Hause, in der Schule, am Arbeitsplatz und in der Gemeinschaft), ähnlich wie die nicht hämophile Bevölkerung.</p> <p>Die WFH-Behandlungsrichtlinien [9] empfehlen, dass Patienten mit Hämophilie A mit schwerem Phänotyp (dies kann auch Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit schwerem Phänotyp einschließen) jederzeit eine ausreichende Prophylaxe erhalten, um Blutungen zu verhindern, dass die Prophylaxe jedoch individuell angepasst werden</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sollte, wobei der Blutungsphänotyp des Patienten, der Gelenkstatus, die individuelle Pharmakokinetik sowie die Selbsteinschätzung und Präferenz des Patienten berücksichtigt werden sollten. Das Alter bei Beginn der Prophylaxe ist ein starker Prädiktor für die langfristigen klinischen Ergebnisse, daher sollte die Prophylaxe so früh wie möglich begonnen werden und zu einer lebenslangen Behandlung führen. Einige Patienten entscheiden sich jedoch aufgrund der Belastung gegen eine prophylaktische Behandlung und nehmen ein höheres Risiko und eine größere Häufigkeit von Blutungen in Kauf. Präferenzforschung hat auch gezeigt, dass Patienten (und die allgemeine Bevölkerung) bereit sind, am Ende ihres Lebens Zeit zu opfern, um die Häufigkeit der Infusionen zu reduzieren [17]. Darüber hinaus ist die Adhärenz bei der Prophylaxe für viele Patienten eine Herausforderung [18]. Neuere Untersuchungen zur Patientenpräferenz für die Hämophilie-Gentherapie haben "Dosishäufigkeit und Dauerhaftigkeit" als Schlüsselattribute der Gentherapie im Vergleich zu bestehenden Behandlungsmöglichkeiten identifiziert [19]. Eine schlechte Befolgung des Behandlungsregimes ist mit einem erhöhten Blutungsrisiko [20, 21], einem erhöhten Risiko für chronische Schmerzen [22] und einer verminderten Lebensqualität verbunden [23].</p> <p>Angesichts der nachteiligen Auswirkungen einer lebenslangen prophylaktischen Behandlung auf das Leben der Patienten ist BioMarin daher der Auffassung, dass die Inanspruchnahme der</p>	<p>Eine langfristige Vermeidung regelmäßiger Prophylaxe oder Bedarfsbehandlungen mit Gerinnungsfaktor-Präparaten kann patientenrelevant sein, sofern dadurch andere Endpunkte (z.B. Blutungsrate) nicht negativ beeinflusst werden.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung patientenrelevant ist und ein zusätzlicher Endpunkt in der Nutzenbewertung durch den G-BA sein sollte.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <b>Berücksichtigung des FVIII-Ersatzes als Zusatz zur Nutzenbewertung.</b></p>	
S. 20	<p><b>Bemerkung: 2.3.2 Morbidität - FVIII-Spiegel</b></p> <p>Der G-BA stellt fest: „Die Operationalisierung erscheint gemäß Planung weitestgehend nachvollziehbar. Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, warum das chromogene gegenüber dem One-Stage Assay bevorzugt wird.“</p> <p>Die Begründung für die Verwendung des chromogenen Substrat Assays (CS) als primären Assay findet sich in Modul 4a, Seite 62.</p> <p>Sowohl der CS als auch der One-Stage Assay (OS) sind ordnungsgemäß validierte Assays. Für die primäre Messung der FVIII-Aktivität in der Studie BMN 270-301 wurde der CS-Assay verwendet. Nach der Infusion von Valoctocogen Roxaparvec wurde mit dem OS im Vergleich zum CS durchweg eine höhere FVIII-Aktivität festgestellt. Die Diskrepanz zwischen der FVIII-Aktivität bei Verwendung des CS- und des OS-Tests resultiert aus der beschleunigten anfänglichen Rate der FXa-Bildung für das transgene Valoctocogen Roxaparvec-</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>produzierte FVIII-SQ im Vergleich zum nativen FVIII, die beim OS-Test beobachtet wurde. In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass sowohl OS als auch CS mit einem Umrechnungsfaktor OS = 1,5 x CS verwendet werden können; die OS-Ergebnisse sind im Durchschnitt etwa 1,636- bzw. 1,43-mal höher als die CS-Ergebnisse in den Studien BMN 270-201 und BMN 270-301.</p>	
S. 21, Zeile 1-4	<p><b>Bemerkung: 2.3.2 Morbidität - FVIII-Spiegel</b></p> <p>Der GBA schreibt: „Zur akkuraten Bestimmung der FVIII-Aktivität bei dieser Patientengruppe bedarf es möglicherweise einer Korrelation mit weiteren Labor- und klinischen Parametern. Die Validität des Endpunkts im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheint daher unter Berücksichtigung der Intervention (einer Gentherapie) als unklar.“</p> <p>BioMarin möchte an dieser Stelle anmerken, dass die konsequente Anwendung derselben Methode zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Ergebnisse im Zeitverlauf viel wichtiger ist als die Wahl des Assays an sich. Sowohl der CS als auch der OA sind validiert und CE-zertifiziert. Diskrepanzen zwischen beiden Assays sind wohlbekannt und stehen nicht nur im Zusammenhang mit der endogenen FVIII-Produktion nach Gentherapie [24].</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20	<p><b>Bemerkung: 2.3.2 Morbidität - FVIII-Spiegel</b></p> <p>Der G-BA stellt fest: „Die FVIII-Aktivität ist ein Laborparameter, der per se nicht als direkt patientenrelevant angesehen wird. Gemäß pU sei die FVIII-Aktivität bei Hämophilie-Patienten ein Surrogat (also ein Ersatz, vgl. [15]) für das Auftreten von Blutungen. Das Auftreten von Blutungen wird in der Studie BMN 270-301 allerdings direkt über Endpunkte zu Blutungsereignissen erhoben. Patientenrelevante Elemente sollten sich demnach direkt in diesbezüglichen Endpunkten der Kategorie „Morbidität“ nieder- schlagen. Ein Erfassen von patientenrelevanten Informationen zum Auftreten von Blutungen durch den Endpunkt „FVIII-Aktivität“, welches über die in den vorliegenden Endpunkten zu Blutungsereignissen erfassten Informationen hinausgeht, scheint aus den Darlegungen des pU nicht erkennbar. Der Endpunkt wird demnach in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt herangezogen. Ergebnisse des Endpunkts werden aufgrund der Spezifizierung als primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.“</p> <p>Der Schweregrad der Hämophilie ist umgekehrt korreliert mit den FVIII-Aktivitätswerten. Forschungen des ISTH "Scientific and Standardization Committee" (SSC) zeigen, dass der Rest-FVIII-Spiegel rund 70 % des Blutungsphänotyps ausmacht;</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Da der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Restfaktorkonzentrationen &lt;1 IE/dl identifizieren 87 % der klinisch schweren Hämophilie A [25], was die Bedeutung der endogenen FVIII-Spiegel unterstreicht, die für die Kategorisierung des Schweregrads der Erkrankung verwendet werden, d. h. schwer (&lt;1 IU/dL), mittelschwer (1-5 IU/dL) und leicht (5-40 IU/dL), was die Behandlungsentscheidungen beeinflusst.</p> <p>Die Werte der endogenen FVIII-Aktivität und die Blutungshäufigkeit dienen den Patienten und ihrem Behandlungsteam als Entscheidungsgrundlage für die Behandlung, z. B. für eine Prophylaxe zur Verhinderung von Blutungen oder für eine episodische Behandlung (d. h. für eine Behandlung nach Auftreten einer Blutung). Für Patienten mit Hämophilie A oder B mit schwerem Phänotyp (zu beachten ist, dass dies auch Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit schwerem Phänotyp einschließen kann) empfiehlt die World Federation of Hemophilia (WFH) nachdrücklich, dass diese Patienten jederzeit eine Prophylaxe erhalten, die ausreicht, um Blutungen zu verhindern, dass aber die Prophylaxe individuell angepasst werden sollte, wobei der Blutungsphänotyp des Patienten, der Gelenkstatus, die individuelle Pharmakokinetik sowie die Selbsteinschätzung und Präferenz des Patienten berücksichtigt werden sollten [9].</p>	<p>abgeleitet werden. Zudem liegen keine Daten darüber vor, ob es sich um langfristige Effekte handelt.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In ähnlicher Weise zeigen eine Reihe von Studien, dass der Schweregrad der Hämophilie mit einer verschlechterten Gelenkgesundheit [26, 27], Schmerzen [28] und invers mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) korreliert, so dass Personen mit schwerer Hämophilie im Vergleich zu Personen mit mäßiger oder leichter Hämophilie über eine geringere HRQoL berichten [29, 30].</p> <p>Wie bereits erwähnt, ist der Zusammenhang zwischen der FVIII-Aktivität und dem Blutungsrisiko in der Literatur und in Behandlungsrichtlinien gut beschrieben. Im Zusammenhang mit der Gentherapie bestätigt eine Post-hoc-Analyse der Daten von BMN 270-301 die Bedeutung der FVIII-Aktivität in Bezug auf die Häufigkeit von Gelenkblutungen [31], was sich mit den in der Literatur berichteten epidemiologischen Daten deckt [32].</p> <p>Der FVIII-Spiegel dient der Diagnose, der Einstufung des Schweregrads und als Richtschnur für die Behandlung der Hämophilie A. Letzteres ist einer der Gründe, warum Emicizumab nur für die prophylaktische Behandlung indiziert ist, da der FVIII-Spiegel aufgrund seiner Wirkungsweise nicht beeinflusst wird. Eine Ad-hoc-Anpassung der Therapie an die spezifischen Bedürfnisse der jeweiligen Situation ist nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Berechnung der Dosierung von Faktor-FVIII-Präparaten erfolgt in der Regel nach folgender Formel gemäß der jeweiligen Fachinformation =&gt;</p> <p><b>Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschte FVIII-Erhöhung (%) (I.E./dl) x 0,5.</b></p> <p>Dies beweist, dass die Faktorhöhe einen direkten Einfluss auf das Behandlungsregime hat und somit als patientenrelevant einzustufen ist.</p> <p>Daher stellt Valoctocogen Roxaparvovec eine wichtige therapeutische Innovation in der Behandlung der schweren Hämophilie A dar, da es den grundlegenden ungedeckten Bedarf an ausreichender endogener FVIII-Aktivität bei diesen Patienten deckt. Die FVIII-Aktivität steigt auf ein Niveau, das mit einem moderaten bis normalen Phänotyp assoziiert ist. Das Erreichen eines solchen Spiegels wird spontane Blutungen reduzieren oder eliminieren, ohne dass lebenslang häufige Injektionen erforderlich sind, und so ein Maß an Normalität in das Leben dieser Patienten zurückbringen, ohne die Zwänge des Faktorsatzes und aller damit verbundenen Komplikationen (z. B. Adhärenz, Infektionen, Venenzugang). Die Wiederherstellung des FVIII-Spiegels bedeutet, dass die Patienten nicht anfällig für spontane Blutungen sind und ein gewisses Maß an Normalität in ihrem Leben erreichen können.</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Die FVIII-Aktivitätswerte werden bei der Nutzenbewertung als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (z. B. Lebensqualität und Morbidität) berücksichtigt.</b></p>	
S. 21 & S. 22	<p><b>Bemerkung: 2.3.2 Morbidität - EQ5D-VAS</b></p> <p>Der G-BA stellt fest: „Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Aus den Studienunterlagen gehen jedoch keine Informationen über die Erhebungsmodalitäten (Zeitpunkt, Form etc.) hervor.“</p> <p>Der EQ5D-VAS-Fragebogen wurde unter Verwendung einer papierbasierten Version des Fragebogens bei den im Studienplan (Modul 4a, Seite 188 [33]) aufgeführten Studienvisiten ausgefüllt, d. h. zu Studienbeginn, Woche 4, Woche 12, Woche 26, Woche 52, dann halbjährlich zwischen den Jahren 2-5, einschließlich der Visite am Jahresende.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23	<p><b>Anmerkung: 2.3.3 Lebensqualität - HAEMO-QOL-A</b></p> <p>Der G-BA stellt fest: „Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Aus den Studienunterlagen gehen jedoch keine Informationen über die Erhebungsmodalitäten (Zeitpunkt, Form etc.) hervor.“</p> <p>Der HAEMO-QOL-A-Fragebogen wurde unter Verwendung einer papierbasierten Version des Fragebogens bei den im Studienplan (Modul 4, Seite 227 [33]) aufgeführten Studienvisiten ausgefüllt, d.h. Baseline, Woche 4, Woche 12, Woche 26, Woche 52, dann halbjährlich zwischen den Jahren 2-5, einschließlich Visite am Jahresende.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.28	<p><b>Bemerkung: 2.4 Statistische Methoden</b></p> <p>Der G-BA führt aus: „<i>Es liegen keine Analysen zur tatsächlichen ITT-Population (s. Tabelle 7), d. h. zu allen eingeschlossenen Patienten, die behandelt werden sollten, vor.</i>“</p> <p>Im klinischen Studienbericht wird die Intention-to-Treat (ITT)-Population als die Population definiert, die tatsächlich die Gentherapie erhalten hat. Dies weicht von der allgemeinen Beschreibung der ITT-Population ab, wurde aber im Dossier definiert. Von den 181 Patienten, die für die Teilnahme an der Studie 270-301 untersucht wurden, kamen 144 für eine Gentherapie in Frage. Diese 144 potenziellen Probanden stellen die eigentliche ITT-Population dar. Von ihnen wurden 134 mit <math>6 \times 10^{13}</math> vg/kg BMN 270 behandelt. Von den verbleibenden 10 potenziellen Probanden zogen fünf Probanden vor der Verabreichung die Einwilligung zur Studie zurück, vier Probanden mussten aufgrund abnormaler Leberfunktionstests bei der Baseline-Untersuchung aus der Studie ausscheiden, und ein Proband zog sich zurück, weil er HIV-positiv war und das Protokoll geändert worden war, um eine weitere Aufnahme von HIV-positiven Probanden auszuschließen (CSR 270-301, S. 7 [12]). Aus Sicht von BioMarin kann die ITT-Population, wie sie klassisch definiert ist, d. h.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer bezeichnet alle behandelten Patienten als „ITT-Population“. Dieses erscheint sprachlich nicht sachgemäß und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Es liegen keine Analysen zur tatsächlichen ITT-Population, d. h. zu allen eingeschlossenen Patienten, die behandelt werden sollten, vor.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einschließlich der Probanden, die ursprünglich für eine Behandlung in Frage kamen, diese aber nicht erhielten, für die Analyse nicht berücksichtigt werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung bei diesen Probanden nicht gemessen werden kann. Aufgrund der einmaligen intravenösen Verabreichung der Gentherapie wurden in der Folge nur Daten für diejenigen Probanden erhoben, die zu Beginn der Studie behandelt wurden.	
S. 28	<p><b>Bemerkung: 2.4 Statistische Methoden</b></p> <p>Der G-BA führt aus: „Zur Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt von November 2021 herangezogen. Für diesen Datenschnitt liegt kein Studienbericht vor. In den vorgelegten Output-Daten zu Jahr 2 konnte das Datum des Datenschnitts vom 15.11.2021 nicht verifiziert werden und es sind je nach Auswertung variierende Datumsangaben mit dem Zusatz „Database: Unlocked – extracted on [...]“ vermerkt. Basierend auf den Ausführungen des pU in Modul 4A wird davon ausgegangen, dass die vorgelegten Daten zu Jahr 2 auf demselben Datenschnitt vom 15.11.2021 beruhen.“</p> <p>Der jüngste Datenschnitt für die Studie BMN 270-301, der in Modul 4 vorgelegt wurde, war der 15.11.2021, der der "2-Jahres"-Analyse zugrunde lag, wobei der letzte in die Studie BMN 270-301</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgenommene Patient den Studienvisite in Woche 104 abgeschlossen hatte.</p> <p>Das im Dossier angegebene Datum 15.11.2021 ist das Datum, an dem der Datenschnitt vorgenommen wurde, und das unten auf der Seite im Dokument "TLG" angegebene Datum ist das Datum der Datenausgabe aus dem System.</p> <p>Ein klinischer Studienbericht (CSR) mit den Ergebnissen des Datenschnitts vom 15.11.2021 wird Ende Januar 2023 vorliegen und kann dem G-BA zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>Zusätzliche Topline-Daten von November 2022, die eine 3-4-jährige Nachbeobachtung in der Studie BMN 270-301 beschreiben, werden zusätzlich im Januar 2023 verfügbar sein.</p>	
S. 30	<p><b>Bemerkung: 2.4 Statistische Methoden - Analysezeitraum</b></p> <p>Der G-BA führt aus: „<i>Anders als in der Studie BMN 270-301 liegen in der Fachinformation keine Vorgaben zu einer obligatorischen temporären Fortsetzung einer bestehenden FVIII-Prophylaxe nach ValRox- Infusion vor [5].</i>“</p> <p>Auf Seite 3 der Fachinformation von Valoctocogen Roxaparovec heißt es im Unterabschnitt „Absetzen von Faktor-VIII-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse für die gesamte Studienperiode, d. h. ab Valoctocogen Roxaparovec-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</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konzentraten/Hämostatika" unter „4.2 Dosierung und Art der Anwendung“:</p> <p>„Beim Absetzen von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika sollten Ärzte folgendes beachten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. eine ausreichend hohe Faktor-VIII-Aktivität des Patienten zur Vermeidung spontaner Blutungsepisoden</li> <li>2. die Wirkdauer der Faktor-VIII-Konzentrate/Hämostatika“</li> </ol> <p>Wie in der Dosis-Eskalationsstudie BMN 270-201 gezeigt wurde, dauerte es etwa vier Wochen, bis sich nach der Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec ausreichend hohe FVIII-Spiegel gebildet hatten. Daher wurde das Design der Studie BMN 270-301 so gewählt, dass die Probanden die Prophylaxe mit FVIII-Ersatz für 4 Wochen nach der Infusion fortsetzen, um sich vor dem Risiko spontaner Blutungsereignisse zu schützen.</p>	<p>nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Gabe patientenrelevant sind.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32 & S. 33	<p><b>Bemerkung: 2.6.1 Intraindividueller Vergleich (Vorher-Nachher-Vergleich)</b></p> <p>Der G-BA stellt fest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Es liegen ungleiche Erhebungsarten zwischen den vorher erhobenen Daten im Vergleich zu den in der Interventionsstudie BMN 270-301 erhobenen Daten vor. (...)“</li> <li>• „Der Patientenfluss ist unklar und es kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden, da nur etwa 60 % (n = 117) der potenziell übergangsberechtigten Patienten in die pivotale Studie übergangen. (...)“</li> <li>• „Es liegen keinerlei vergleichende Sicherheitsanalysen sowie zu PROs (Morbidity und Lebensqualität) im Rahmen des Vorher-Nachher-Vergleichs vor. (...)“</li> <li>• „Die Erhebungsvorgehen zu Blutungsereignissen sind sowohl vor der ValRox-Infusion als auch in der Interventionsstudie BMN 270-301 in relevanten Aspekten unklar (vgl. Kapitel 2.3.2). (...)“</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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).</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>„Unabhängig von den genannten methodischen Limitationen des Vorher-Nachher-Vergleichs liegen keine adäquaten Auswertungen und Auswertungszeiträume für die Vorher- Nachher-Vergleiche vor, um bspw. die Größe eines potenziellen Wahrscheinlichkeitsverhältnisses zu bestimmen. (...)“</li> </ul> <p>Die Studie BMN 270-301 war ursprünglich als einarmige Open-Label-Studie der Phase 3 konzipiert; in Gesprächen mit der FDA im August 2017 wurde das Studiendesign jedoch dahingehend geändert, dass eine prospektive nicht-interventionelle Studie (NIS) mit einer Nachbeobachtungszeit von <math>\geq 6</math> Monaten vorgesehen wurde, d. h., BMN 270-902, um eine umfassendere Erfassung von Vergleichsdaten zu Blutungsereignissen und Behandlungsnutzung vor der Aufnahme in BMN 270-301 zu ermöglichen, im Vergleich zu der ursprünglichen Anforderung, dass die Teilnehmer über hochwertige, gut dokumentierte historische Daten zu früheren Blutungsepisoden und zur Verwendung von exogenem FVIII in den vorangegangenen 12 Monaten verfügen müssen, um für die Aufnahme in die Studie in Frage zu kommen.</p> <p>Folglich wurde die Population, die für den Vergleich der sekundären Endpunkte (d. h., Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des annualisierten Verbrauchs (IE/kg) an exogener FVIII-Ersatztherapie</p>	<p>Daten werden als nicht vergleichbar mit den prospektiven Daten aus der Interventionsstudie eingeschätzt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Veränderung der annualisierten Anzahl von Blutungsepisoden, die eine exogene FVIII-Ersatztherapie erfordern) daher so geändert, dass nur Teilnehmer, die eine Nachbeobachtungszeit von <math>\geq 6</math> Monaten in BMN 270-902 absolviert hatten, in die Studie BMN 270-301 aufgenommen wurden. Für diese als Rollover-Population (n=112) bezeichnete Gruppe wurde nur die prospektive Datenerfassung in BMN 270-902 genutzt, um sich über die Ausgangswerte zu bilden. Daher flossen die 22 direkt eingeschlossenen Teilnehmer mit nur retrospektiv erfassten Ausgangsdaten nicht in die Bewertung der sekundären Endpunkte der Studie BMN 270-301 ein.</p> <p>Der mittlere (SD) und mediane (Bereich) Nachbeobachtungszeitraum in der Studie BMN 270-902 vor der Aufnahme in BMN 270-301 betrug 8,38 (2,16) Monate bzw. 7,56 (6,0, 15,6) Monate. Während die Annualisierung die Annahme erfordert, dass die Rate in Bezug auf die beobachtete Zeit konstant ist, damit die lineare Extrapolation auf ein ganzes Jahr zutrifft, stimmen die annualisierten behandelten Blutungsraten und die annualisierten gesamtblutungsraten in der Rollover-Population in der Studie BMN 270-301, die in BMN 270-902 erfasst wurde, mit anderen real-World berichteten prospektiven [34] und retrospektiven Studien [35, 36] überein. Darüber hinaus waren der Mittelwert und der Medianwert der annualisierten behandelten Blutungen und aller annualisierten Blutungen in den prospektiven</p>	

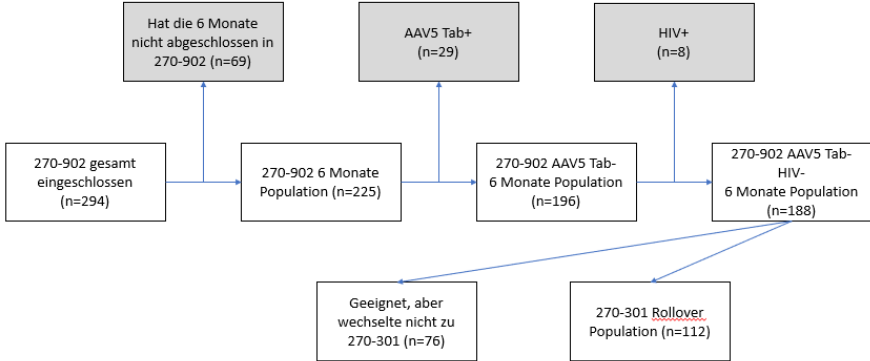
Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und retrospektiven Zeiträumen von BMN 270-902 für die BMN 270-301 Rollover-Population ähnlich (siehe Tabelle 3, 4 und 5).</p> <p>Die Operationalisierung von Blutungsereignissen in der Studie BMN 270-902 war die gleiche wie in der Studie BMN 270-301 (siehe oben), einschließlich der Definition einer behandelten Blutung, des Probandentagebuchs und der Qualitätssicherungskontrollen. Der einzige Unterschied besteht in der zeitlichen Planung der Studienvisiten (d. h. weniger häufig in der Studie BMN 270-902), weshalb die Teilnehmer die Probandentagebücher nicht bei den Studienvisiten vorlegten, sondern monatlich elektronisch an die Studienzentren schickten, um eine zeitnahe Datenerfassung zu gewährleisten.</p> <p>Die Überleitung von BMN 270-902 zu BMN 270-301 ist in Abbildung 1 dargestellt. Von den 294 Teilnehmern, die in die Studie BMN 270-902 aufgenommen wurden, schlossen 225 die Nachbeobachtung nach <math>\geq 6</math> Monaten ab. Von diesen 225 Probanden wechselten 112 in die Studie BMN 270-301 (d. h. in die sogenannte Rollover-Population), 113 dagegen nicht. Von den 113 Teilnehmern, die nicht in die Studie BMN 270-301 aufgenommen wurden (Abbildung 1), erfüllten 37 nicht die entscheidenden Einschlusskriterien für BMN 270-301:</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 29 Teilnehmer waren AAV5 TAb-positiv (das 270-301-Protokoll verlangte, dass die Probanden AAV5 TAb-negativ sein mussten).</li> <li>• 8 Teilnehmer waren HIV-positiv (zu dem Zeitpunkt, als die Studie 270-902 lief, wurde das Protokoll von 270-301 geändert, um HIV-positive Teilnehmer auszuschließen).</li> </ul> <p>Die Gründe für die verbleibenden 76 Teilnehmer, die nicht in die Studie BMN 270-301 aufgenommen wurden, waren, dass sie die Auswahlbedingungen nicht erfüllten (z. B. keine ausreichenden Blutungsprotokolle während der Studie 270-902), dass sie nicht an einer Gentherapiestudie teilnehmen wollten, nachdem sie in die Studie BMN 270-902 aufgenommen worden waren, und dass die Studie BMN 270-301 bereits vollständig rekrutiert war. Es gab keine im Protokoll spezifizierte Datenerhebung zu den Gründen, warum die Probanden nicht an der Studie teilnehmen wollten (Antwort der EMA D120, S. 30-31 [37]).</p> <p>Abbildung 1: Rollover-Schema von 270-902 auf 270-301</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Demografisch sind die 112 Rollover-Population und die 76 AAV5-TAB-negativen/HIV-negativen Nicht-Rollover-Populationen ähnlich, mit geringen Unterschieden im mittleren und medianen Alter, d. h. 31,3 vs. 36,1 Jahre bzw. 29,5 vs. 32,5 Jahre. Die Ausgangscharakteristika der beiden Populationen waren ähnlich, obwohl die Rollover-Population (n=112) eine höhere behandelte Blutung und eine höhere ABR für alle Blutungen aufwies, trotz ähnlicher Raten für die Verwendung von exogenem FVIII zu Studienbeginn und während der Studie BMN 270-902 (siehe Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Demografische Merkmale</p>	



Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategorie</th> <th colspan="2">AAV5 TAB-negativ und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188)<sup>a</sup></th> <th rowspan="2">270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)</th> </tr> <tr> <th>Rollover zu 270-301 (n=112)</th> <th>Kein Rollover zu 270-301 (n=76)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Alter bei Einschluss, Jahre</b></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>112</td> <td>76</td> <td>294</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>31,3 (10,68)</td> <td>36,1 (13,97)</td> <td>34,2 (12,91)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>29,5</td> <td>32,5</td> <td>31,0</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>18,0, 69,0</td> <td>18,0, 71,0</td> <td>18, 71</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Alter bei Studieneinschluss, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>18 bis &lt; 65 Jahre</td> <td>111 (99,1)</td> <td>70 (92,1)</td> <td>281 (95,6)</td> </tr> <tr> <td>≥ 65 Jahre</td> <td>1 (0,9)</td> <td>6 (7,9)</td> <td>13 (4,4)</td> </tr> <tr> <td>18 bis &lt; 30 Jahre</td> <td>56 (50,0)</td> <td>30 (39,5)</td> <td>129 (43,9)</td> </tr> <tr> <td>30 bis ≤ 50 Jahre</td> <td>45 (40,2)</td> <td>33 (43,4)</td> <td>121 (41,2)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 50 Jahre</td> <td>11 (9,8)</td> <td>13 (17,1)</td> <td>44 (15,0)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Geschlecht, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>112 (100)</td> <td>76 (100)</td> <td>294 (100)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Ethnie, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Asiatisch</td> <td>18 (16,1)</td> <td>8 (10,5)</td> <td>42 (14,3)</td> </tr> <tr> <td>Schwarz oder Afroamerikanisch</td> <td>16 (14,3)</td> <td>4 (5,3)</td> <td>30 (10,2)</td> </tr> <tr> <td>Kaukasisch</td> <td>74 (66,1)</td> <td>51 (67,1)</td> <td>185 (62,9)</td> </tr> <tr> <td>Mehrere</td> <td>1 (0,9)</td> <td>0</td> <td>1 (0,3)</td> </tr> <tr> <td>Nicht verfügbar aufgrund Patienten-datenschutzbestimmungen</td> <td>3 (2,7)</td> <td>13 (17,1)</td> <td>36 (12,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><sup>a</sup>Die Studiendauer war von der Studiervisite Tag 1 bis zum Abgabedatum.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	AAV5 TAB-negativ und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188) <sup>a</sup>		270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)	Rollover zu 270-301 (n=112)	Kein Rollover zu 270-301 (n=76)	<b>Alter bei Einschluss, Jahre</b>				n	112	76	294	Mittelwert (SD)	31,3 (10,68)	36,1 (13,97)	34,2 (12,91)	Median	29,5	32,5	31,0	Min., Max.	18,0, 69,0	18,0, 71,0	18, 71	<b>Alter bei Studieneinschluss, n (%)</b>				18 bis < 65 Jahre	111 (99,1)	70 (92,1)	281 (95,6)	≥ 65 Jahre	1 (0,9)	6 (7,9)	13 (4,4)	18 bis < 30 Jahre	56 (50,0)	30 (39,5)	129 (43,9)	30 bis ≤ 50 Jahre	45 (40,2)	33 (43,4)	121 (41,2)	> 50 Jahre	11 (9,8)	13 (17,1)	44 (15,0)	<b>Geschlecht, n (%)</b>				Männlich	112 (100)	76 (100)	294 (100)	<b>Ethnie, n (%)</b>				Asiatisch	18 (16,1)	8 (10,5)	42 (14,3)	Schwarz oder Afroamerikanisch	16 (14,3)	4 (5,3)	30 (10,2)	Kaukasisch	74 (66,1)	51 (67,1)	185 (62,9)	Mehrere	1 (0,9)	0	1 (0,3)	Nicht verfügbar aufgrund Patienten-datenschutzbestimmungen	3 (2,7)	13 (17,1)	36 (12,2)	<sup>a</sup> Die Studiendauer war von der Studiervisite Tag 1 bis zum Abgabedatum.				
Kategorie	AAV5 TAB-negativ und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188) <sup>a</sup>		270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)																																																																																					
	Rollover zu 270-301 (n=112)	Kein Rollover zu 270-301 (n=76)																																																																																						
<b>Alter bei Einschluss, Jahre</b>																																																																																								
n	112	76	294																																																																																					
Mittelwert (SD)	31,3 (10,68)	36,1 (13,97)	34,2 (12,91)																																																																																					
Median	29,5	32,5	31,0																																																																																					
Min., Max.	18,0, 69,0	18,0, 71,0	18, 71																																																																																					
<b>Alter bei Studieneinschluss, n (%)</b>																																																																																								
18 bis < 65 Jahre	111 (99,1)	70 (92,1)	281 (95,6)																																																																																					
≥ 65 Jahre	1 (0,9)	6 (7,9)	13 (4,4)																																																																																					
18 bis < 30 Jahre	56 (50,0)	30 (39,5)	129 (43,9)																																																																																					
30 bis ≤ 50 Jahre	45 (40,2)	33 (43,4)	121 (41,2)																																																																																					
> 50 Jahre	11 (9,8)	13 (17,1)	44 (15,0)																																																																																					
<b>Geschlecht, n (%)</b>																																																																																								
Männlich	112 (100)	76 (100)	294 (100)																																																																																					
<b>Ethnie, n (%)</b>																																																																																								
Asiatisch	18 (16,1)	8 (10,5)	42 (14,3)																																																																																					
Schwarz oder Afroamerikanisch	16 (14,3)	4 (5,3)	30 (10,2)																																																																																					
Kaukasisch	74 (66,1)	51 (67,1)	185 (62,9)																																																																																					
Mehrere	1 (0,9)	0	1 (0,3)																																																																																					
Nicht verfügbar aufgrund Patienten-datenschutzbestimmungen	3 (2,7)	13 (17,1)	36 (12,2)																																																																																					
<sup>a</sup> Die Studiendauer war von der Studiervisite Tag 1 bis zum Abgabedatum.																																																																																								

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																										
	<p>Quelle: Tabelle rp34.1 [38]; 270-902 Tabelle 14.1.4 [39]</p> <p><b>Tabelle 3: Merkmale der Studienteilnehmer zu Baseline</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategorie</th> <th colspan="2">AAV5 TAB-negatige und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188)<sup>a</sup></th> <th rowspan="2">270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)</th> </tr> <tr> <th>Rollover zu 270-301 (n=112)</th> <th>Kein Rollover zu 270-301 (n=76)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Art der FVIII-Behandlung, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Prophylaxe</td> <td>112 (100)</td> <td>76 (100)</td> <td>294 (100)</td> </tr> <tr> <td>On-demand</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Vorgeschichte der Exposition, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>Heptatitis B</td> <td>17 (15,2)</td> <td>8 (10,5)</td> <td>44 (15,0)</td> </tr> <tr> <td>Hepatitis C</td> <td>33 (29,5)</td> <td>37 (48,7)</td> <td>118 (40,1)</td> </tr> <tr> <td>HIV</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10 (3,4)</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Anzahl der Zielgelenke, n (%)</b></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>82 (73,2)</td> <td>51 (67,1)</td> <td>193 (65,6)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>13 (11,6)</td> <td>9 (11,8)</td> <td>45 (15,3)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>9 (8,0)</td> <td>3 (3,9)</td> <td>21 (7,1)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>6 (5,4)</td> <td>5 (6,6)</td> <td>16 (5,4)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 3</td> <td>2 (1,8)</td> <td>8 (10,5)</td> <td>19 (6,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>Die Studiendauer war von der Studienvisite Tag 1 bis zum Abgabedatum.</p> <p>Quelle: Tabelle rp34.2[38]; 270-902 Tabelle 14.1.5 [39]</p> <p><b>Tabelle 4: Merkmale der Hämophilie A der Studienteilnehmer zu Baseline</b></p>	Kategorie	AAV5 TAB-negatige und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188) <sup>a</sup>		270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)	Rollover zu 270-301 (n=112)	Kein Rollover zu 270-301 (n=76)	<b>Art der FVIII-Behandlung, n (%)</b>				Prophylaxe	112 (100)	76 (100)	294 (100)	On-demand	0	0	0	<b>Vorgeschichte der Exposition, n (%)</b>				Heptatitis B	17 (15,2)	8 (10,5)	44 (15,0)	Hepatitis C	33 (29,5)	37 (48,7)	118 (40,1)	HIV	0	0	10 (3,4)	<b>Anzahl der Zielgelenke, n (%)</b>				0	82 (73,2)	51 (67,1)	193 (65,6)	1	13 (11,6)	9 (11,8)	45 (15,3)	2	9 (8,0)	3 (3,9)	21 (7,1)	3	6 (5,4)	5 (6,6)	16 (5,4)	> 3	2 (1,8)	8 (10,5)	19 (6,5)	
Kategorie	AAV5 TAB-negatige und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188) <sup>a</sup>		270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)																																																									
	Rollover zu 270-301 (n=112)	Kein Rollover zu 270-301 (n=76)																																																										
<b>Art der FVIII-Behandlung, n (%)</b>																																																												
Prophylaxe	112 (100)	76 (100)	294 (100)																																																									
On-demand	0	0	0																																																									
<b>Vorgeschichte der Exposition, n (%)</b>																																																												
Heptatitis B	17 (15,2)	8 (10,5)	44 (15,0)																																																									
Hepatitis C	33 (29,5)	37 (48,7)	118 (40,1)																																																									
HIV	0	0	10 (3,4)																																																									
<b>Anzahl der Zielgelenke, n (%)</b>																																																												
0	82 (73,2)	51 (67,1)	193 (65,6)																																																									
1	13 (11,6)	9 (11,8)	45 (15,3)																																																									
2	9 (8,0)	3 (3,9)	21 (7,1)																																																									
3	6 (5,4)	5 (6,6)	16 (5,4)																																																									
> 3	2 (1,8)	8 (10,5)	19 (6,5)																																																									

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategorie</th> <th colspan="2">AAV5 TAB-negativ und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188)<sup>a</sup></th> <th rowspan="2">270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)</th> </tr> <tr> <th>Rollover zu 270-301 (n=112)</th> <th>Kein Rollover zu 270-301 (n=76)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Baseline annualisierter FVIII-Verbrauch, IU/kg/Jahr</b></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>112</td> <td>74</td> <td>280</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>3857,31 (1834,15)</td> <td>3819,35 (1689,08)</td> <td>3917,79 (1760,21)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>3538,56</td> <td>3634,62</td> <td>3598,06</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>1008,5, 13541,7</td> <td>1129,8, 13271,7</td> <td>973,3, 13541,7</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Baseline annualisierte Anzahl FVIII-Infusionen, Infusionen/Jahr</b></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>112</td> <td>76</td> <td>294</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>130,95 (46,61)</td> <td>129,16 (46,40)</td> <td>129,21 (44,00)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>122,00</td> <td>119,00</td> <td>120,0</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>52, 364</td> <td>52, 364</td> <td>34, 364</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Baseline ABR (behandelte Blutungen), Blutungen/Jahr</b></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>112</td> <td>76</td> <td>294</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>5,88 (11,65)</td> <td>3,84 (5,27)</td> <td>5,42 (9,57)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>2,00</td> <td>2,00</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>0, 86</td> <td>0, 26</td> <td>0, 86</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Baseline ABR (alle Blutungen), Blutungen/Jahr</b></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>112</td> <td>76</td> <td>294</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>6,25 (12,48)</td> <td>4,13 (6,24)</td> <td>5,76 (10,23)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>2,00</td> <td>2,00</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>0, 94</td> <td>0, 40</td> <td>0, 94</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><sup>a</sup>Die Studiendauer war von der Studiervisite Tag 1 bis zum Abgabedatum.</td> </tr> </tbody> </table>	Kategorie	AAV5 TAB-negativ und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188) <sup>a</sup>		270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)	Rollover zu 270-301 (n=112)	Kein Rollover zu 270-301 (n=76)	<b>Baseline annualisierter FVIII-Verbrauch, IU/kg/Jahr</b>				n	112	74	280	Mittelwert (SD)	3857,31 (1834,15)	3819,35 (1689,08)	3917,79 (1760,21)	Median	3538,56	3634,62	3598,06	Min., Max.	1008,5, 13541,7	1129,8, 13271,7	973,3, 13541,7	<b>Baseline annualisierte Anzahl FVIII-Infusionen, Infusionen/Jahr</b>				n	112	76	294	Mittelwert (SD)	130,95 (46,61)	129,16 (46,40)	129,21 (44,00)	Median	122,00	119,00	120,0	Min., Max.	52, 364	52, 364	34, 364	<b>Baseline ABR (behandelte Blutungen), Blutungen/Jahr</b>				n	112	76	294	Mittelwert (SD)	5,88 (11,65)	3,84 (5,27)	5,42 (9,57)	Median	2,00	2,00	2,0	Min., Max.	0, 86	0, 26	0, 86	<b>Baseline ABR (alle Blutungen), Blutungen/Jahr</b>				n	112	76	294	Mittelwert (SD)	6,25 (12,48)	4,13 (6,24)	5,76 (10,23)	Median	2,00	2,00	2,0	Min., Max.	0, 94	0, 40	0, 94	<sup>a</sup> Die Studiendauer war von der Studiervisite Tag 1 bis zum Abgabedatum.				
Kategorie	AAV5 TAB-negativ und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188) <sup>a</sup>		270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)																																																																																									
	Rollover zu 270-301 (n=112)	Kein Rollover zu 270-301 (n=76)																																																																																										
<b>Baseline annualisierter FVIII-Verbrauch, IU/kg/Jahr</b>																																																																																												
n	112	74	280																																																																																									
Mittelwert (SD)	3857,31 (1834,15)	3819,35 (1689,08)	3917,79 (1760,21)																																																																																									
Median	3538,56	3634,62	3598,06																																																																																									
Min., Max.	1008,5, 13541,7	1129,8, 13271,7	973,3, 13541,7																																																																																									
<b>Baseline annualisierte Anzahl FVIII-Infusionen, Infusionen/Jahr</b>																																																																																												
n	112	76	294																																																																																									
Mittelwert (SD)	130,95 (46,61)	129,16 (46,40)	129,21 (44,00)																																																																																									
Median	122,00	119,00	120,0																																																																																									
Min., Max.	52, 364	52, 364	34, 364																																																																																									
<b>Baseline ABR (behandelte Blutungen), Blutungen/Jahr</b>																																																																																												
n	112	76	294																																																																																									
Mittelwert (SD)	5,88 (11,65)	3,84 (5,27)	5,42 (9,57)																																																																																									
Median	2,00	2,00	2,0																																																																																									
Min., Max.	0, 86	0, 26	0, 86																																																																																									
<b>Baseline ABR (alle Blutungen), Blutungen/Jahr</b>																																																																																												
n	112	76	294																																																																																									
Mittelwert (SD)	6,25 (12,48)	4,13 (6,24)	5,76 (10,23)																																																																																									
Median	2,00	2,00	2,0																																																																																									
Min., Max.	0, 94	0, 40	0, 94																																																																																									
<sup>a</sup> Die Studiendauer war von der Studiervisite Tag 1 bis zum Abgabedatum.																																																																																												

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																		
<p>Quelle: Tabelle rp34.2[38]; 270-902 Tabelle 14.1.5 [39]</p> <p>Tabelle 5: Merkmale der Hämophilie A der Studienteilnehmer während der Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategorie</th> <th colspan="2">AAV5 TAB-negatige und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188)<sup>a</sup></th> <th rowspan="2">270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)</th> </tr> <tr> <th>Rollover zu 270-301 (n=112)</th> <th>Kein Rollover zu 270-301 (n=76)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Annualisierter FVIII-Verbrauch während der Studie, IU/kg/Jahr</b></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>112</td> <td>73</td> <td>222</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>3946,82 (1677,93)</td> <td>3783,71 (1845,25)</td> <td>3927,72 (1768,13)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>3788,30</td> <td>3566,47</td> <td>3708,03</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>1311,0, 10615,0</td> <td>1496,3, 1433,4</td> <td>1311,0, 14633,4</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Annualisierte Anzahl von FVIII-Infusionen während der Studie, Infusionen/Jahr</b></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>112</td> <td>75</td> <td>224</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>136,07 (51,87)</td> <td>128,87 (48,30)</td> <td>131,52 (48,48)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>128,81</td> <td>119,30</td> <td>122,35</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>38,0, 363,8</td> <td>40,8, 363,7</td> <td>38,0, 363,8</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>ABR (behandelte Blutungen) während der Studie, Blutungen/Jahr</b></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>112</td> <td>75</td> <td>224</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>4,90 (6,80)</td> <td>3,98 (6,01)</td> <td>4,33 (6,39)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>2,82</td> <td>1,76</td> <td>1,85</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>0,0, 37,8</td> <td>0,0, 25,2</td> <td>0,0, 37,8</td> </tr> </tbody> </table>		Kategorie	AAV5 TAB-negatige und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188) <sup>a</sup>		270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)	Rollover zu 270-301 (n=112)	Kein Rollover zu 270-301 (n=76)	<b>Annualisierter FVIII-Verbrauch während der Studie, IU/kg/Jahr</b>				n	112	73	222	Mittelwert (SD)	3946,82 (1677,93)	3783,71 (1845,25)	3927,72 (1768,13)	Median	3788,30	3566,47	3708,03	Min., Max.	1311,0, 10615,0	1496,3, 1433,4	1311,0, 14633,4	<b>Annualisierte Anzahl von FVIII-Infusionen während der Studie, Infusionen/Jahr</b>				N	112	75	224	Mittelwert (SD)	136,07 (51,87)	128,87 (48,30)	131,52 (48,48)	Median	128,81	119,30	122,35	Min., Max.	38,0, 363,8	40,8, 363,7	38,0, 363,8	<b>ABR (behandelte Blutungen) während der Studie, Blutungen/Jahr</b>				n	112	75	224	Mittelwert (SD)	4,90 (6,80)	3,98 (6,01)	4,33 (6,39)	Median	2,82	1,76	1,85	Min., Max.	0,0, 37,8	0,0, 25,2	0,0, 37,8	
Kategorie	AAV5 TAB-negatige und HIV-negativ 6-Monats Population (n=188) <sup>a</sup>		270-902 gesamte eingeschlossene Population (n=294)																																																																	
	Rollover zu 270-301 (n=112)	Kein Rollover zu 270-301 (n=76)																																																																		
<b>Annualisierter FVIII-Verbrauch während der Studie, IU/kg/Jahr</b>																																																																				
n	112	73	222																																																																	
Mittelwert (SD)	3946,82 (1677,93)	3783,71 (1845,25)	3927,72 (1768,13)																																																																	
Median	3788,30	3566,47	3708,03																																																																	
Min., Max.	1311,0, 10615,0	1496,3, 1433,4	1311,0, 14633,4																																																																	
<b>Annualisierte Anzahl von FVIII-Infusionen während der Studie, Infusionen/Jahr</b>																																																																				
N	112	75	224																																																																	
Mittelwert (SD)	136,07 (51,87)	128,87 (48,30)	131,52 (48,48)																																																																	
Median	128,81	119,30	122,35																																																																	
Min., Max.	38,0, 363,8	40,8, 363,7	38,0, 363,8																																																																	
<b>ABR (behandelte Blutungen) während der Studie, Blutungen/Jahr</b>																																																																				
n	112	75	224																																																																	
Mittelwert (SD)	4,90 (6,80)	3,98 (6,01)	4,33 (6,39)																																																																	
Median	2,82	1,76	1,85																																																																	
Min., Max.	0,0, 37,8	0,0, 25,2	0,0, 37,8																																																																	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																				
	<table border="1" data-bbox="286 528 1066 802"> <thead> <tr> <th colspan="4">ABR (alle Blutungen) während der Studie, Blutungen/Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td>112</td> <td>75</td> <td>224</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>5,38 (7,15)</td> <td>4,56 (6,47)</td> <td>4,81 (6,83)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>3,29</td> <td>1,93</td> <td>2,05</td> </tr> <tr> <td>Min., Max.</td> <td>0,0, 37,8</td> <td>0,0, 25,5</td> <td>0,0, 37,8</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>Die Studiendauer war von der Studienvsitate Tag 1 bis zum Abgabedatum.</p> <p>Quelle: Tabelle rp34.3.1; Tabelle rp34.3.2; Tabelle rp34.3.3; Tabelle rp34.3.4 [38]; 270-902 Tabelle 14.2.1.1; 270-902 Tabelle 14.2.1.2; 270-902 Tabelle 14.2.1.3; 270-902 Tabelle 14.2.2.3.1 [39]</p> <p>Eine post-hoc Propensity-Score-Analyse, die die Blutungsergebnisse in der Rollover-Population (n=112) in BMN 270-301 mit 73 der 76 AAV5 TAb-negativen/HIV-negativen Nicht-Rollover-Teilnehmern in BMN 270- 902, die die Einschluss-/Ausschlusskriterien für die Analyse erfüllten, deutet darauf hin, dass die bei Studienbeginn und während der Studie in BMN 270-902 beobachteten Unterschiede in der annualisierten behandelten Blutungsrate und in der annualisierten Rate aller Blutungen zwischen der 112-Rollover-Population und der 73 geeigneten AAV5-TAb-negativen/HIV-negativen nicht-Rollover-Population nicht signifikant waren. Das zeigt, dass Valoctocogen Roxaparvovec mit einer statistisch und klinisch bedeutsamen Verringerung der mittleren behandelten Blutungen und der ABR aller Blutungen verbunden ist [40].</p>	ABR (alle Blutungen) während der Studie, Blutungen/Jahr				n	112	75	224	Mittelwert (SD)	5,38 (7,15)	4,56 (6,47)	4,81 (6,83)	Median	3,29	1,93	2,05	Min., Max.	0,0, 37,8	0,0, 25,5	0,0, 37,8	
ABR (alle Blutungen) während der Studie, Blutungen/Jahr																						
n	112	75	224																			
Mittelwert (SD)	5,38 (7,15)	4,56 (6,47)	4,81 (6,83)																			
Median	3,29	1,93	2,05																			
Min., Max.	0,0, 37,8	0,0, 25,5	0,0, 37,8																			

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von den 10 Patienten, welche ihre Einwilligung zur Studie BMN 270-301 zurückgezogen haben vor der Infusion, haben fünf an der Studie BMN 270-902 teilgenommen. Es war nicht möglich, die fünf Teilnehmer, die von BMN 270-902 in BMN 270-301 aufgenommen wurden, im intraindividuellen Vergleich der Blutungsereignisse und des FVIII-Verbrauchs zu berücksichtigen, da die Daten dieser Teilnehmer während BMN 270-301 nicht erfasst wurden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> <b>Berücksichtigung des intraindividuellen Vergleichs der Blutungsereignisse und des FVIII-Verbrauchs für die Rollover-Population in BMN 270-301 (n=112 aus BMN 270-902) zur Beurteilung der Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxapavovec.</b></p>	
S. 33	<p><b>Bemerkung: 2.6.2 Indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen</b></p> <p><i>Der G-BA führt aus: „In Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung beschreibt der pU einen indirekten Vergleich, bei dem die Rollover-Population der Studie BMN 270-301 mit jenen Patienten, die aus BMN 270-901 nicht in die pivotale Studie aufgenommen wurden, hinsichtlich der Blutungsereignisse verglichen werden [17].“</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Korrektur:</b></p> <p>Der indirekte Vergleich, auf den sich der G-BA bezieht, verglich die Rollover-Population der Studie BMN 270-301 mit einer Untergruppe von Teilnehmern der Studie <b>BMN 270-902</b> (nicht BMN 270-901), die eine Nachbeobachtungszeit von <math>\geq 6</math> Monaten absolvierten, aber nicht in BMN 270-301 eingeschlossen waren.</p>	<p>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.</p>
S. 52	<p><b>Bemerkung: 4.4 Morbidität</b></p> <p>Der G-BA stellt fest: „Jedoch kann nicht nachvollzogen werden, wie bspw. zu Woche 104 eine Rücklauf-quote von 97 % (n = 130) vorliegen kann (s. Tabelle 14), wenn bis dahin erst 91 % aller behandelten Patienten (n = 122) mindestens 104 Wochen nachbeobachtet wurden (s. Tabelle 7).“</p> <p>Im Protokoll von BMN 270-301 ist das Zeitfenster für die Visite für Woche 104 mit +/- 2 Wochen angegeben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 15.11.2021 haben alle Teilnehmer, die weiterhin an der Studie BMN 270-301 teilnahmen, den Besuch in Woche 104 abgeschlossen, auch wenn ein kleiner Teil die Woche 104 (Tag 730) nicht überschritten hat.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G22-31, S. 8	<p><b>IQWiG Bericht, Prävalenz (G22-31, S. 8)</b></p> <p>Bei der Berechnung der Prävalenz der Hämophilie A in Deutschland wurde als Basis für die Anzahl der Hämophilie A Patienten auf Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister (DHR) zurückgegriffen [41]. Es wird angemerkt, dass es sich bei der Darstellung der Prävalenz um eine Unterschätzung handelt, da bspw. Patienten mit FVIII-Inhibitoren doppelt gerechnet worden seien.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Berechnung der Prävalenz überarbeitet und neu kalkuliert. Tatsächlich wurde bei der Ausgangspopulation auf Patientendaten aus dem DHR zurückgegriffen, welche erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie ohne FVIII-Inhibitoren in dem jeweiligen Erhebungsjahr umfasst. Von dem Anwendungsgebiet zu Valoctocogen Roxaparvovec sind jedoch alle Patienten ausgeschlossen, die in der Vergangenheit FVIII-Inhibitoren aufgewiesen haben [6], und nicht nur diejenigen aus dem aktuellen Berichtsjahr. Typischerweise treten Inhibitoren gegen FVIII in den ersten Behandlungswochen auf, wenn Patienten erstmalig auf eine Therapie mit FVIII eingestellt werden [42]. Dadurch treten FVIII-Inhibitoren vor allem bei Kindern auf, bei denen die Erkrankung diagnostiziert und erstmalig mit FVIII behandelt wird. Im Erwachsenenalter ist die Inzidenz von Inhibitoren gering. Es werden im Wesentlichen Patienten beobachtet, bei denen eine Eradikation in Form einer Immuntoleranztherapie nicht vollständig funktioniert hat.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die in der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmens nachgereichten Patientenzahlen.</p>



Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Prävalenz von FVIII-Inhibitoren wird auf 5-7 % geschätzt, während die Prävalenz bei schwerer Hämophilie bei ca. 13 % liegt [43]. Die Inzidenz von neu auftretenden Inhibitoren wird hingegen auf ca. 30 % geschätzt [42, 44, 45].</p> <p>Im Folgenden wird die Prävalenz auch unter Berücksichtigung von neuen Daten für Jahre 2019 und 2020 aus den Berichten des DHR neu berechnet [1, 46]. Dabei wird in folgenden Schritten vorgegangen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schätzung der erwachsenen Patienten mit schwerer HA</li> <li>2. Berücksichtigung der Patienten ohne Vorgeschichte mit Hemmkörpern</li> <li>3. Berücksichtigung von akuten HBV- und HCV-Infektionen</li> <li>4. Berücksichtigung von Leberfibrosen und -zirrhosen</li> <li>5. Berücksichtigung von AAV5-Antikörpern</li> <li>6. Darstellung der GKV-Zielpopulation</li>   <li><b>7. Schätzung der erwachsenen Patienten mit schwerer HA</b></li> </ol> <p>Zur Schätzung der Prävalenz der erwachsenen Patienten mit schwerer HA wird auf Daten des DHR zurückgegriffen. Dabei werden die Jahre 2014 – 2020 herangezogen (siehe Tabelle 6), da im Jahr 2014 seitens</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																					
	<p>des DHR erstmalig die Patienten mit Hemmkörpern und schwerer HA ausgewiesen worden sind.</p> <p>Tabelle 6: Anzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie inklusive der Patienten mit Inhibitoren</p> <table border="1" data-bbox="288 735 1198 1011"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Jahr</th> <th colspan="3">HA</th> <th colspan="2">Schwere HA</th> </tr> <tr> <th>Erwachsene</th> <th>Erwachsene ohne HK</th> <th>Erwachsene mit HK</th> <th>Erwachsene</th> <th>Erwachsene mit HK</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2014</td> <td>2855</td> <td>2797</td> <td>58</td> <td>1.566</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>2758</td> <td>2699</td> <td>59</td> <td>1.538</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>2828</td> <td>2771</td> <td>57</td> <td>1.596</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>2828</td> <td>2753</td> <td>75</td> <td>1.720</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>2647</td> <td>2534</td> <td>113</td> <td>1.498</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>2881</td> <td>2830</td> <td>51</td> <td>1.693<sup>1)</sup></td> <td>38<sup>2)</sup></td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>3335</td> <td>3268</td> <td>67</td> <td>1.960<sup>1)</sup></td> <td>50<sup>2)</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>HA: Hämophilie A; HK: Hemmkörper  <sup>1)</sup>Schätzung auf Basis des durchschnittlichen Anteils der erwachsenen Patienten mit schwerer HA an allen Erwachsenen mit HA aus den Jahren 2014 – 2018  <sup>2)</sup> Schätzung auf Basis des durchschnittlichen Anteils der erwachsenen Patienten mit schwerer HA und Hemmkörpern an allen Patienten mit Hemmkörpern der Jahre 2014 – 2018                  Quellen: DHR Jahresbericht 2019, DHR Jahresbericht 2020 [1, 46]</p> <p>Bezogen auf die männliche Bevölkerung der Jahre 2014 – 2020 lässt sich die Prävalenzrate für die jeweiligen Jahre berechnen, indem alle</p>	Jahr	HA			Schwere HA		Erwachsene	Erwachsene ohne HK	Erwachsene mit HK	Erwachsene	Erwachsene mit HK	2014	2855	2797	58	1.566	47	2015	2758	2699	59	1.538	46	2016	2828	2771	57	1.596	41	2017	2828	2753	75	1.720	59	2018	2647	2534	113	1.498	68	2019	2881	2830	51	1.693 <sup>1)</sup>	38 <sup>2)</sup>	2020	3335	3268	67	1.960 <sup>1)</sup>	50 <sup>2)</sup>	
Jahr	HA			Schwere HA																																																			
	Erwachsene	Erwachsene ohne HK	Erwachsene mit HK	Erwachsene	Erwachsene mit HK																																																		
2014	2855	2797	58	1.566	47																																																		
2015	2758	2699	59	1.538	46																																																		
2016	2828	2771	57	1.596	41																																																		
2017	2828	2753	75	1.720	59																																																		
2018	2647	2534	113	1.498	68																																																		
2019	2881	2830	51	1.693 <sup>1)</sup>	38 <sup>2)</sup>																																																		
2020	3335	3268	67	1.960 <sup>1)</sup>	50 <sup>2)</sup>																																																		

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>Patienten mit schwerer HA mit und ohne Hemmkörper einbezogen werden (siehe Tabelle 7).</p> <p><b>Tabelle 7: Prävalenzrate</b></p> <table border="1" data-bbox="288 647 846 900"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>Männliche Bevölkerung</th> <th>Prävalenzrate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2014</td> <td>33.104.697</td> <td>4,87</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>33.648.926</td> <td>4,71</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>33.753.605</td> <td>4,85</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>33.875.273</td> <td>5,25</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>33.973.748</td> <td>4,61</td> </tr> <tr> <td>2019</td> <td>34.007.179</td> <td>5,09</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>33.537.629</td> <td>5,99</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td></td> <td>5,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Anzahl der Patienten mit schwerer HA schwankt etwas über die Jahre, so dass die Prävalenzrate, bezogen auf die erwachsene männliche Bevölkerung, zwischen 4,61 und 5,99 liegt. Die Schwankung könnte auch mit der Vollständigkeit der Dokumentation im DHR zusammenhängen. Im Durchschnitt ergibt sich eine Prävalenzrate von 5,05, die als Basis verwendet wird, um die Anzahl der Patienten mit schwerer HA im Jahr 2022 zu schätzen. Das Statistische Bundesamt geht von 34.174.000 Männern im Jahr 2022 aus [47]. Bei einer Prävalenzrate von 5,05 führt diese zu einer Prävalenz von 1.726 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie.</p>	Jahr	Männliche Bevölkerung	Prävalenzrate	2014	33.104.697	4,87	2015	33.648.926	4,71	2016	33.753.605	4,85	2017	33.875.273	5,25	2018	33.973.748	4,61	2019	34.007.179	5,09	2020	33.537.629	5,99	Mittelwert		5,05	
Jahr	Männliche Bevölkerung	Prävalenzrate																											
2014	33.104.697	4,87																											
2015	33.648.926	4,71																											
2016	33.753.605	4,85																											
2017	33.875.273	5,25																											
2018	33.973.748	4,61																											
2019	34.007.179	5,09																											
2020	33.537.629	5,99																											
Mittelwert		5,05																											

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>8. Berücksichtigung der Patienten mit Hemmkörpern in der Vorgeschichte</b></p> <p>Valoctocogen Roxaparvovec 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) [6]. Da die Patienten in ihrer Vorgeschichte keine Hemmkörper aufweisen dürfen, müssen die Patienten abgezogen werden, bei denen früher Hemmkörper aufgetreten sind. Insofern werden nicht die Patienten berücksichtigt, die aktuell Hemmkörper aufweisen, sondern es werden Daten herangezogen, die den Anteil der Patienten mit Hemmkörpern im Verlauf der Erkrankung erfassen. Es ist bekannt, dass Hemmkörper meist in den ersten Behandlungswochen auftreten [43]. Dazu bietet die Übersichtsarbeit von Franchini et al. 2013 eine gute Basis. Unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle der Übersichtsarbeit von Franchini 2012 (70 – 81 %) [42] wird die Prävalenz der erwachsenen Hämophilie-Patienten ohne Inhibitoren auf 1.208 – 1.398 Patienten ohne Hemmkörper geschätzt.</p> <p><b>9. Berücksichtigung von akuten HBV- und HCV-Infektionen</b></p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu den Gegenanzeigen zählen aktive Infektionen, entweder akut oder unkontrolliert chronisch [6]. Zur Schätzung des betroffenen Anteils an Infektionen werden Hepatitis B und C Infektionen herangezogen, da diese Infektionen mit dem Risiko von Lebererkrankungen assoziiert sind [48].</p> <p>Eine Studie von Poethkoe-Müller 2013 beschreibt eine Prävalenz von 0,5 % akuter oder chronischer Hepatitis B Infektionen in Deutschland [49]. Die Inzidenzen von Hepatitis B Infektionen scheinen in den letzten Jahren stark anzusteigen, wobei dies auch auf eine veränderte Meldepflicht seit 2017 zurückzuführen sein könnte [50]. Dennoch zeigt ein Vergleich der Inzidenzen der Jahre 2020-2022, dass sich die Neuerkrankungen mehr als verdoppelt haben [51, 52].</p> <p>Hinsichtlich der Infektionen mit Hepatitis C wird von einer Prävalenz von 0,3 % ausgegangen. Bei Hepatitis C lässt sich keine Differenzierung in akut oder chronisch vornehmen [49].</p> <p>Werden diese Prävalenzen auf die Patienten mit schwerer Hämophilie bezogen, so resultiert eine Spanne von 1.111 – 1.286 Patienten.</p> <p><b>10. Berücksichtigung von Leberfibrosen und -zirrrosen</b></p> <p>Weitere Kontraindikationen für Valoctocogen Roxaparvovec ergeben sich aus dem Vorliegen von Lebererkrankungen, insbesondere</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leberfibrosen und -zirrhosen [6]. Die Prävalenz von Lebererkrankungen, insbesondere von fortgeschrittener Leberfibrose, in der deutschen Bevölkerung ist nur unzureichend definiert und beschrieben [53, 54]. In der Studie von Huber et al. 2022 war es das Ziel, Leberenzyme und Surrogat-Scores für Lebersteatose und fortgeschrittene Leberfibrose in einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie in Deutschland zu untersuchen. In der bevölkerungsbasierten Querschnittsstudie Gutenberg Health wurden die Daten von 14.950 Teilnehmern, die zwischen 2007 und 2012 in die Studie eingeschlossen wurden, erfasst und ausgewertet. Die Verteilung der Surrogatendpunkte Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Fettleber-Index (FLI) und Fibrosis-4 (FIB-4) wurden in einem Score zusammengefasst, um die Prävalenz von Leberfibrose zu bestimmen. Dabei handelt es sich auch um einige der Laborparameter, die vor oder nach der Gabe von Valoctocogen Roxaparovec kontrolliert werden.</p> <p>Insgesamt schätzen die Autoren der Studie eine Prävalenz der Leberfibrose in der Allgemeinbevölkerung von 1 %. Dieser Wert liegt im unteren Bereich der Spanne zwischen 0,7 – 7,5 %, die aus anderen europäischen Ländern in verschiedenen Studien berichtet wird [54].</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Prävalenz der Leberzirrhose gibt es keine exakten Informationen aus Deutschland. In der Publikation von Ginès 2022 wird eine Spanne von 0,25 – 0,76 % aus anderen europäischen Ländern gezeigt.</p> <p>Für die Schätzung der Prävalenz in Deutschland wird der Wert von 1 % aus der Studie von Huber et al. 2022 übernommen sowie der mittlere Wert (0,5 %) der Spanne zwischen 0,25 – 0,76 % aus der Publikation von Ginès 2022[54].</p> <p>Daraus resultiert im vierten Schritt der Berechnung eine Patientenzahl von 1.094 – 1.267.</p> <p><b>11. Berücksichtigung der AAV5-Seroprävalenz</b></p> <p>Valoctocogen Roxaparvovec darf gemäß Fachinformation nur bei Patienten eingesetzt werden, die keine Antikörper gegen den Virusvektor AAV5 aufweisen, da diese Antikörper die Wirksamkeit der Therapie negativ beeinflussen könnten [6]. In verschiedenen Studien wurde die Prävalenz von AAV5-Antikörpern untersucht, die nach Ländern zu variieren scheint [55-59]. Klamroth 2022 berichtet eine Prävalenz bei Patienten mit Hämophilie A, die Antikörper gegen AAV5 aufweisen, von 28,1 % in Deutschland, so dass dieser Wert für die Schätzung der Hämophilie A Patienten ohne AAV5 Antikörper herangezogen wird. In der Anwendung dieser Angabe auf die Zahlen</p>	

Stellungnehmer: BioMarin International Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aus dem vorhergehenden Schritt resultiert daraus eine Patientenpopulation von 787 - 911 prävalenten Patienten, die für eine Therapie mit Valoctocogen Roxaparovec in Frage kommen.</p> <p><b>12. GKV-Zielpopulation</b></p> <p>Der Anteil der GKV-Versicherten an allen Versicherten in Deutschland beträgt basierend auf den Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit 87,5 % [47, 60]. Wird dieser Anteil auf die Patientenpopulation übertragen, so lässt sich als Prävalenz für die Zielpopulation der GKV-Versicherten von Valoctocogen Roxaparovec eine Spanne von 689 - 797 Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland bestimmen.</p>	



# Anhang 1

*SB: vorübergehend entfernt*

## Literaturverzeichnis

1. Paul-Ehrlich-Institut, Deutsches Hämophileregister - Jahresbericht 2020. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=3](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3), [Aufgerufen am: 23.12.2022]. 2022
2. BioMarin International Limited, Patiententagebuch Studie BMN 270-301[Aufgerufen 2021
3. Valluri, S., Flood, E., Mink, D., Bell, J., Pocoski, J., Sasane, R. 01-Acquired Hemophilia. Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 3): 180-181.
4. Quinn, J., Delaney, K. A., Wong, W. Y., Miesbach, W., Bullinger, M. Psychometric Validation of the Haemo-QOL-A in Participants with Hemophilia A Treated with Gene Therapy. Patient Relat Outcome Meas 2022; 13: 169-180.
5. European Medicines Agency, Orphan Maintenance Assessment Report[Aufgerufen 2022
6. European Medicines Agency (EMA), Roctavian - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels. URL: [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), [Aufgerufen am: 23.12.2022]. 2022
7. European Medicines Agency (EMA), Assessment report Roctavian[Aufgerufen 2022
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Zynteglo[Aufgerufen 2020
9. Srivastava, A., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia 2020; 1: 1-158.
10. BioMarin International Limited, A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels  $\leq 1$  IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Klinisches Studienprotokoll inklusive Amendments 1-6[Aufgerufen 03.04.2020
11. BioMarin International Limited, A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of BMN 270, An Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer Of Human Factor VIII In Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels  $\leq 1$  IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Statistical Analysis Plan (SAP) Version 3.0 vom 17.12.2020 und Data Access Plan (DAP) vom 16.09.2019[Aufgerufen 2019
12. BioMarin International Limited, A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels  $\leq 1$  IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 16.11.2020[Aufgerufen Report vom 26.05.2021
13. Blanchette, V. S., Key, N. S., Ljung, L. R., Manco-Johnson, M. J., van den Berg, H. M. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014; 12(11): 1935-9.

14. European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD), O'Hara, J., Khair, K., McLaughlin, P., O'Mahony, B., Laffan, M., Pasi, J., Chowdary, P., Curtis, R., Skinner, M., Noone, D., Willan, J., Burke, T. "Problem joint" A more patient relevant definition for joint morbidity in haemophilia. EAHAD 2019 Congress- Abstract Submission[Aufgerufen 2019]
15. European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD), Burke, T., Rodriguez Santana, I., Chowdary, P., Curtis, R., Khair, K., Laffan, M., Mclaughlin, P., Noone, D., O'Mahony, B., Pasi, J., Skinner, M., O'Hara, J. Examination and validation of a patient-centric joint metric: "problem joint"; empirical evidence from the chess II dataset. EAHAD 2021 Congress- Abstract Submission[Aufgerufen 2021]
16. BioMarin International Limited, Studie BMN 270-301 Clinical Information Amendment[Aufgerufen 2019]
17. Steen Carlsson, K., Andersson, E., Berntorp, E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. *Haemophilia* 2017; 23(6): 894-903.
18. Schrijvers, L. H., Kars, M. C., Beijlvelt-van der Zande, M., Peters, M., Schuurmans, M. J. et al. Unravelling adherence to prophylaxis in haemophilia: a patients' perspective. *Haemophilia* 2015; 21(5): 612-21.
19. Witkop, M., Morgan, G., O'Hara, J., Recht, M., Buckner, T. W. et al. Patient preferences and priorities for haemophilia gene therapy in the US: A discrete choice experiment. *Haemophilia* 2021; 27(5): 769-782.
20. Collins, P. W., Blanchette, V. S., Fischer, K., Bjorkman, S., Oh, M. et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7(3): 413-20.
21. Duncan, N. A., Kronenberger, W.G., Krishnan, S., Shapiro, A.D. Adherence to prophylactic treatment in hemophilia as measured using the veritas-pro and annual bleed rate (Abr). *Value in Health* 2014; 17(3): 230.
22. McLaughlin, J. M., Witkop, M. L., Lambing, A., Anderson, T. L., Munn, J. et al. Better adherence to prescribed treatment regimen is related to less chronic pain among adolescents and young adults with moderate or severe haemophilia. *Haemophilia* 2014; 20(4): 506-512.
23. Bago, M., Butkovic, A., Preloznik Zupan, I., Faganel Kotnik, B., Prga, I. et al. Association between reported medication adherence and health-related quality of life in adult patients with haemophilia. *Int J Clin Pharm* 2021; 43(6): 1500-1507.
24. Moser, K. A., Adcock Funk, D. M. Chromogenic factor VIII activity assay. *Am J Hematol* 2014; 89(7): 781-4.
25. Mancuso, M. E., Bidlingmaier, C., Mahlangu, J. N., Carcao, M., Tosetto, A. et al. The predictive value of factor VIII/factor IX levels to define the severity of hemophilia: communication from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16(10): 2106-2110.
26. Den Uijl, I. B., D. Grobbee, D. Fischer, K. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus* 2013; 11(3): 364-9.

27. Scott, M. J., Xiang, H., Hart, D. P., Palmer, B., Collins, P. W. et al. Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. *Haemophilia* 2019; 25(2): 205-212.
28. Skinner, M. W., Chai-Adisaksoha, C., Curtis, R., Frick, N., Nichol, M. et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) Project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot and feasibility studies* 2018; 4: 58.
29. Carroll, L., Benson, G., Lambert, J., Benmedjahed, K., Zak, M. et al. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Preference Adherence* 2019; 13: 941-957.
30. Burke, T., Ferri Grazzi, E., Shaikh, A., Hawes, C., Camp, C., O'Hara, J. Exploring the Relationship between Condition Severity and Health-Related Quality of Life in Haemophilia A [abstract]. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2020; 4 (Suppl. 1).
31. Mahlangu, J., Chambost, H., Chou, S., Dunn, A., von Drygalski, A., Kaczmarek, R., Kenet, G., Laffan, M., Leavitt, A., Madan, B., Mason, J., Oldenburg, J., Ozelo, M., Peyvandi, F., Quon, D., Reding, M., Shapiro, S., Yu, H., Robinson, T., Pipe, S. Relationship between transgene-produced FVIII and bleeding rates 2 years after gene transfer with valoctocogene roxaparvovec: Results from GENE8-1 [abstract]. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2022.
32. Den Uijl, I. E., Mauser Bunschoten, E. P., Roosendaal, G., Schutgens, R. E., Biesma, D. H. et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011; 17(6): 849-53.
33. BioMarin International Inc., Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®) - Modul 4 A. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6066/2022\\_09\\_15\\_Modul4A\\_Valoctocogen\\_Roxaparvovec.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6066/2022_09_15_Modul4A_Valoctocogen_Roxaparvovec.pdf), [Aufgerufen am: 21.12.2022]. 2022
34. Kruse-Jarres, R., Oldenburg, J., Santagostino, E., Shima, M., Kempton, C. L. et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia* 2019; 25(2): 213-220.
35. Berntorp, E., Dolan, G., Hay, C., Linari, S., Santagostino, E. et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia* 2017; 23(1): 105-114.
36. Ay, C., Perschy, L., Rejto, J., Kaider, A., Pabinger, I. Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Ann Hematol* 2020; 99(12): 2763-2771.
37. BioMarin International Limited, Valoctocogen Roxaparvovec Bericht zu den EMA Tag 120-Fragen[Aufgerufen 2021
38. BioMarin International Limited, Valoctocogen Roxaparvovec TLG zu den EMA Tag 120-Fragen[Aufgerufen 2022
39. BioMarin International Limited, A Prospective Non-Interventional Study of Bleeding Episodes, Factor VIII Infusions, and Patient-Reported Outcomes in Individuals with Severe Hemophilia A (Study 270-902). Finaler Clinical Study Report (CSR), Datenschnitt vom 04.12.2019[Aufgerufen Report vom 20.04.2021

40. Liu, H., Hawes, C., Hsu, C., You, P., Yang, X., Newman, V., Robinson, T., Hatswell, A., Hinds, D. Comparative effectiveness of valoctocogene roxaparvovec and prophylactic factor VIII replacement estimated through propensity scoring [abstract]. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2022.
41. BioMarin International Limited, Berechnung Prävalenz[Aufgerufen 2022
42. Franchini, M., Tagliaferri, A., Mengoli, C., Cruciani, M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81(1): 82-93.
43. Wight, J., Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4): 418-35.
44. Lusher, J. M., Arkin, S., Abildgaard, C. F., Schwartz, R. S. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328(7): 453-9.
45. Witmer, C., Young, G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol* 2013; 4(1): 59-72.
46. Paul-Ehrlich-Institut, Deutsches Hämophileregister - Jahresbericht 2019. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf? blob=publicationFile&v=6>, [Aufgerufen am: 23.12.2022]. 2021
47. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, [Aufgerufen am: 23.12.2022]. 2022
48. Moon, A. M., Singal, A. G., Tapper, E. B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(12): 2650-2666.
49. Poethko-Muller, C., Zimmermann, R., Hamouda, O., Faber, M., Stark, K. et al. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6): 707-15.
50. Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/29\\_21.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/29_21.pdf? blob=publicationFile), [Aufgerufen am: 23.12.2022]. 2021
51. Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/50\\_22.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/50_22.pdf? blob=publicationFile), [Aufgerufen am: 23.12.2022]. 2022
52. Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/50\\_21.pdf? blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/50_21.pdf? blob=publicationFile), [Aufgerufen am: 23.12.2022]. 2021
53. Huber, Y., Schulz, A., Schmidtman, I., Beutel, M., Pfeiffer, N. et al. Prevalence and Risk Factors of Advanced Liver Fibrosis in a Population-Based Study in Germany. *Hepatol Commun* 2022; 6(6): 1457-1466.

54. Gines, P., Castera, L., Lammert, F., Graupera, I., Serra-Burriel, M. et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology* 2022; 75(1): 219-228.
55. Halbert, C. L., Miller, A. D., McNamara, S., Emerson, J., Gibson, R. L. et al. Prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus (AAV) types 2, 5, and 6 in cystic fibrosis and normal populations: Implications for gene therapy using AAV vectors. *Hum Gene Ther* 2006; 17(4): 440-7.
56. Boutin, S., Monteilhet, V., Veron, P., Leborgne, C., Benveniste, O. et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors. *Hum Gene Ther* 2010; 21(6): 704-12.
57. Klamroth, R., Hayes, G., Andreeva, T., Gregg, K., Suzuki, T. et al. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Hum Gene Ther* 2022; 33(7-8): 432-441.
58. Kruzik, A., Fetahagic, D., Hartlieb, B., Dorn, S., Koppensteiner, H. et al. Prevalence of Anti-Adeno-Associated Virus Immune Responses in International Cohorts of Healthy Donors. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2019; 14: 126-133.
59. Stanford, S., Pink, R., Creagh, D., Clark, A., Lowe, G. et al. Adenovirus-associated antibodies in UK cohort of hemophilia patients: A seroprevalence study of the presence of adenovirus-associated virus vector-serotypes AAV5 and AAV8 neutralizing activity and antibodies in patients with hemophilia A. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(2): 261-267.
60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf), [Aufgerufen am: 23.12.2022]. 2021
61. BioMarin International Limited, Studiendokument BMN 270-301 Negativ Binomialmodell annualised bleeding rate (ABR)[Aufgerufen 2022]
62. BioMarin International Limited, Studiendokument BMN 270-301 Deskriptive annualised bleeding rate (ABR)[Aufgerufen 2022]
63. BioMarin International Limited, Fragebögen HAL[Aufgerufen 2020]
64. Boehlen, F., Graf, L., Berntorp, E. Outcome measures in haemophilia: a systematic review. *European journal of haematology. Supplementum* 2014; 76: 2-15.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Eftrenonacog alfa. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15\\_Nutzenbewertung%20G-BA\\_Eftrenonacog\\_alfa\\_D-233.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1540/2016-06-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Eftrenonacog_alfa_D-233.pdf), [Aufgerufen am: 21.12.2022]. 2016
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu BMN 270[Aufgerufen 2020]
67. , Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle. URL:

[https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf), [Aufgerufen am: 21.12.2022]. 2020

68. de Moerloose, P., Fischer, K., Lambert, T., Windyga, J., Batorova, A. et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(3): 319-25.
69. Wells, J. R., Gater, A., Marshall, C., Tritton, T., Vashi, P. et al. Exploring the Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: Exit Interviews with Patients Participating in BAY 94-9027 Extension Studies (PROTECT VIII). *The patient* 2019; 12(6): 611-619.
70. van Genderen, F. R., van Meeteren, N. L., van der Bom, J. G., Heijnen, L., de Kleijn, P. et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2004; 10(5): 565-71.
71. van Genderen, F. R., Westers, P., Heijnen, L., de Kleijn, P., van den Berg, H. M. et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2006; 12(1): 36-46.
72. Timmer, M. A., Gouw, S. C., Feldman, B. M., Zwagemaker, A., de Kleijn, P. et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: A systematic review of commonly used instruments. *Haemophilia* 2018; 24(2): e33-e49.
73. Limperg, P. F., Maurice-Stam, H., Haverman, L., Coppens, M., Kruip, M. et al. Professional functioning of young adults with congenital coagulation disorders in the Netherlands. *Haemophilia* 2019; 25(3): e138-e145.
74. BioMarin International Limited, A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels  $\leq 1$  IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions (Study 270-301). Tables Listings Graphic (TLG) Interimsanalyse Datenschnitt [Aufgerufen 15.11.2021]
75. Chai-Adisaksopha, C., Skinner, M., Curtis, R., Frick, N., Nichol, M. B. et al. Psychometric Properties of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) Questionnaire. *Blood* 2017; 130: 5645.
76. Peugh, J. L., Heck, R. H. Conducting Three-Level Longitudinal Analyses. *The Journal of Early Adolescence* 2017; 37(1): 7-58.
77. Grambsch, P. Regression to the Mean, Murder Rates, and Shall-Issue Laws. *The American Statistician* 2008; 62(4): 289-295.
78. Brand, Jaap, Development, implementation and evaluation of multiple imputation strategies for the statistical analysis of incomplete data sets. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/18508128.pdf>, [Aufgerufen am: 21.12.2022]. 1999
79. van Buuren, S. Multiple imputation of discrete and continuous data by fully conditional specification. *Stat Methods Med Res* 2007; 16(3): 219-42.
80. Rubin, D. B. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. New York: John Wiley & Sons 1987.

81. BioMarin International Limited, The Effect of Single Dose BMN 270 on Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) among People with Hemophilia A. 270-301 Study Report[Aufgerufen 2022



## 5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	21. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Valoctocogen Roxaparvovec / ROCTAVIAN®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2022 die Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a für den Wirkstoff Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270 (ROCTAVIAN®) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Evidenzgrundlage besteht hierbei aus einer einarmigen Studie, einem intraindividuellen Vergleich und zwei indirekten Vergleichen. Zur Bewertung des G-BA wird allerdings nur das einarmige Studienkonzept herangezogen. Hier setzt der erste spezifische Aspekt der vorliegenden Stellungnahme an.</p> <p>Der zweite Punkt bezieht sich auf die Morbiditätsendpunkte „Blutungsraten“. Der G-BA verzichtet aus methodischen Gründen auf eine Bewertung der auf Blutungsraten basierenden Endpunkten, obwohl diese seit vielen Jahren das etablierte Instrumentarium zur Charakterisierung des Blutungsphänotyps und zur Therapiesteuerung darstellen.</p> <p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32 S. 33	<p>Der G-BA zieht den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten intraindividuellen Vergleich (Vorher-Nachher-Vergleich) aufgrund des fehlenden Parallelgruppendesigns nicht zur Nutzenbewertung heran und begründet dies damit, dass aufgrund der fehlenden Kontrolle potentielle zeitbedingte und saisonale Schwankungen von Effektmodifikatoren bei den Patienten und somit ein hohes Verzerrungspotential entstünden.</p> <p>Die folgenden Punkte sprechen für das Heranziehen eines intraindividuellen Vergleichs im Rahmen einer Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der Hämophilie A:</p> <p>Die Hämophilie A weist als genetisch bedingte, seltene und chronische Erkrankung in der Regel – auch langfristig - keine Progredienz des Krankheitsphänotyps auf. Hiervon ist auch der individuell über lange Zeiträume klinisch stabile Blutungsphänotyp betroffen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet der schweren Hämophilie A ist zudem mit der dauerhaften Blutungsprophylaxe eine im individuellen Längsschnitt stabile Therapiemodalität indiziert (2, 3). Diese Konstellation aus einer nicht-progredienten Erkrankung mit stabilem Phänotyp bei kontinuierlicher und gleichbleibender Therapie macht die schwere Hämophilie A zu</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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).</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.33	<p>einem idealen Kandidaten für einen intraindividuellen Vergleich, weil sie einen direkten Vergleich von strukturidentischen Patienten ermöglicht (4). Bei seltenen und spezifischen Erkrankungen besteht eine weitere Herausforderung darin, die für eine Strukturgleichheit erforderliche Fallzahl im Rahmen eines Parallelgruppendesigns zu erzielen. Hier kann der intraindividuelle Vergleich eine Möglichkeit zur Generierung vergleichender Evidenz darstellen, bei der jeder Einschlossene seine eigene identische Kontrolle bildet (4).</p> <p>Die vom pU eingereichten indirekten Vergleiche werden vom G-BA nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da aufgrund fehlender Informationen eine Bewertung nicht möglich sei. Wir möchten darauf hinweisen, dass bei Vorliegen der erforderlichen Informationen ein indirekter Vergleich gute Evidenz zur vergleichenden Nutzenbewertung liefern kann, falls keine direkt vergleichenden Daten verfügbar sind (5).</p>	<p>Retrospektiv erhobene Daten werden als nicht vergleichbar mit den prospektiven Daten aus der Interventionsstudie eingeschätzt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>
S. 17	<p>Der G-BA erkennt in seiner Bewertung keine Endpunkte zu Blutungsereignissen an und begründet dies mit dem Vorliegen von Unklarheiten in der Erhebung, woraus eine unklare Validität hervorginge.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu Blutungsereignissen wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p>



Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Genau dies wird in der Studie BMN 270-301 demonstriert. Im eingereichten Datenschnitt vom 15.11.2021 zeigte sich eine klinisch relevante und gleichgerichtete Reduktion sämtlicher Blutungsparameter im Vergleich zur klinischen Situation bei Studieneinschluss, woraus deutliche Hinweise auf einen patientenrelevanten Nutzen abzuleiten sind.	Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

## Literaturverzeichnis

1. Bundesausschuss G. Nutzenbewertungsverfahren zu Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270 (ROCTAVIAN®) (Orphan Drug): Schwere Hämophilie A.
2. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 - in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.; 2020.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6:1–158, 2020. doi: 10.1111/hae.14046.
4. Wagle JA, Flacke J-P, Knoerzer D, Ruof J, Merkesdal S. Intraindividual Comparisons to Determine Comparative Effectiveness: Their Relevance for G-BA's Health Technology Assessments. *Value Health*; 24(5):744–52, 2021. doi: 10.1016/j.jval.2020.11.016.
5. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*; 112(47):803–8, 2015. doi: 10.3238/arztebl.2015.0803.
6. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: Achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*; 125(13):2038–44, 2015. doi: 10.1182/blood-2015-01-528414.

### 5.3 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Valoctocogene roxaparvovec/Roctavian
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Dezember 2022 wurde auf der Internetseite des G-BA die vorläufige Nutzenbewertung des Gentherapeutikums Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian®) veröffentlicht, das zur 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) zugelassen ist.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der G-BA die zulassungsbegründende Studie (BMN 270-301) heran. Der G-BA verzichtet jedoch auf die Berücksichtigung einer Dosiseskaltationsstudie (BMN 270-201), da die Größe der Population mit zulassungskonformer Dosierung als zu klein angesehen wird. Zudem wird eine Beobachtungsstudie (270-902) als externe Kontrolle nicht zur Bewertung herangezogen, da sie aufgrund abweichender Erhebungsbedingungen für den Vergleich als ungeeignet angesehen wird.</p> <p>Bei den klinischen Studien 270-201 und 270 301 handelt es sich um einarmige Studien. Die Patienten der Studie 270-301 teilen sich in zwei Kohorten auf, und zwar in Patienten, die direkt in die Studie aufgenommen wurden, und in Patienten, die zuvor an einer prospektiven nicht interventionellen Studie (BMN 270-902) teilgenommen hatten und anschließend in die Studie 270-301 übergangen (sogenannte „Rollover“-Patienten). Es wurde eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt, bei der Daten aus der Studie 270-301 der Rollover-Population (n=112) verwendet wurden, um die Blutungsergebnisse mit den Teilnehmern der Studie 270-902 zu</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vergleichen. Darüber hinaus wurden zwei indirekte Vergleiche vorgelegt, die aufgrund fehlender Informationen zur Methodik vom G-BA nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19	<p>Anmerkung: Die beiden Endpunkte „Annualisierter Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien“ und „Annualisierte Infusionsrate der exogenen FVIII-Ersatztherapie“ wurden vom G-BA nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da die Endpunkte Dosierungen und/oder Applikationshäufigkeiten abbildeten, die nicht patientenrelevant seien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Patienten mit schwerer Hämophilie A haben vor der Behandlung mit BMN 270 (Valoctocogene roxaparvovec) FVIII als Prophylaxe erhalten. Nach dem Gentransfer zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion des jährlichen FVIII-Verbrauchs. Die Reduktion des FVIII-Verbrauchs um 97,9 % kann als dramatisch eingestuft werden und kann allein durch das Einwirken von Störfaktoren nicht erklärt werden. Auch bei der jährlichen Rate der FVIII-Infusionen zeigt sich eine statistisch hochsignifikante Reduktion durch die Behandlung mit BMN 270.</p> <p>Nach den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer stellt die „Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben“ ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung dar. Bei der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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 %</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation von BMN 270 handelt es sich um Patienten mit Hämophilie A, die aufgrund der Schwere der Erkrankung in der Regel lebenslang auf eine FVIII-Prophylaxe angewiesen sind bzw. diese, wenn möglich, einhalten sollten, um unter Umständen schwerwiegende Spätfolgen bis hin zu dauerhafter Behinderung zu verhindern oder hinauszuzögern. Die Behandlung mit BMN 270 führt dazu, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie A langfristig keine oder nur sehr wenige FVIII-Ersatztherapien benötigen. Dies stellt für die Patienten einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, da sie ein weitgehend normales Leben führen können und erfüllt ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung in Deutschland.</p>	<p>(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.</p>

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	5. Januar 2023
Stellungnahme zu	Valoctocogene Roxaparvovec/ ROCTAVIAN®
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH &amp; Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland</i>



Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Langzeiteffektivität der Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparvovec ist gegenwärtig noch nicht abschließend zu beurteilen, vor dem Hintergrund der bereits in den ersten zwei Jahren nach der Anwendung stark nachlassenden Faktor-VIII-Expression:</p> <p>So berichten Ozelo et Al. mediane Faktor-VIII-Aktivitätslevel zu Woche 49-52 nach der einmaligen Anwendung von Valoctocogen Roxaparvovec von <math>\geq 40</math> IU/dL (non-hämophilisch) bei 37,9% der Patienten, <math>5 &lt; 40</math> IU/dL (milde Hämophilie) bei 50% der Patienten und weniger als 5 IU/dL bei 12,1% der Patienten, wobei der Großteil davon sogar Faktor-VIII-Aktivitätslevel <math>&lt; 3</math> IU/dL aufwies (9,1%). Die Faktor-VIII-Aktivitätslevel variierten inter- und intraindividuell. In der Subgruppe der Patienten mit einer Nachbeobachtung von mindestens 2 Jahren wurden zu Woche 104 nach der Anwendung mediane Faktor-VIII-Aktivitätslevel von <math>\geq 40</math> IU/dL (non-hämophilisch) bei 18% der Patienten, <math>5 &lt; 40</math> IU/dL (milde Hämophilie) bei 59% der Patienten und weniger als 5 IU/dL bei 24% der Patienten, wobei der Großteil davon Faktor-VIII-Aktivitätslevel <math>&lt; 3</math> IU/dL aufwies (18%). (4)</p> <p>Auch die Fachinformation weist auf die Notwendigkeit einer dauerhaften engmaschigen Überwachung der Patienten hin: Eine Langzeitüberwachung der Leber und Faktorspiegel ist erforderlich (1).</p> <p>Daten vom Nachsorgeregister für Hämophilie-Patienten sind folglich für die Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit wichtig und bleiben abzuwarten.</p>	<p>gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5) liegen Daten der einarmigen Studie BMN 270-301 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zudem liegen keine Daten darüber vor, ob es sich um langfristige Effekte handelt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Allgemeine Anmerkung zu den Daten zur Sicherheit von Valoctocogen Roxaparvovec</u></p> <p>Bei der Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec wird als häufige Nebenwirkung eine zelluläre Immunantwort mit Erhöhung der der Leberenzyme Alaninaminotransferase (ALT, 80%) und Aspartataminotransferase (AST,67%) beobachtet. (1)</p> <p>In der Studie 270-301 erhielten 106 der 134 Patienten (79 %) eine Kortikosteroidbehandlung (Prednison oder Prednisolon) aufgrund von ALT-Erhöhungen. Die mediane Gesamtdauer (Bereich) der Kortikosteroidanwendung (einschließlich wiederholter Anwendung) betrug 33 (3, 86) Wochen. (1)</p> <p>Eine zur Behandlung der Transaminasenerhöhung eingesetzte mehrmonatige Kortikoidtherapie geht mit einem relevanten Risiko für mitunter schwere Nebenwirkungen einher, das in diesem Zusammenhang nicht unberücksichtigt bleiben darf.</p> <p>Bei Patienten, die keine Faktor-VIII-Aktivitäten &gt; 5 IE/dl erreichten (geringes Ansprechen), wurde auch ein verlängertes Kortikosteroid-Behandlungsschema beobachtet. Dabei bewirkte die Verlängerung der Kortikosteroidbehandlung keinen signifikanten Nutzen hinsichtlich der Faktor-VIII-Aktivitäten (siehe Abschnitt 4.4). (1)</p> <p>Die Erhöhung der Leberenzyme kann darüber hinaus zu Langzeitschäden der Leber führen, die eine Anwendung von Immunsuppressiva nötig macht (5).</p> <p>Ein weiterer Aspekt in Zusammenhang mit der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten (80 %) hepatische Reaktionen auf Valoctocogen Roxaparvovec zeigen, ist die Beobachtung, dass einige dieser</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patienten der Studie BMN 270-301 auf. Bei ca. 31 % der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades <math>\geq 3</math> dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei ca. 18 % der Patienten berichtet.</p> <p>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.</p>



Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit einer verringerten Expression des transgenen Faktor-VIII-Proteins standen. Der Mechanismus dieser Reaktionen ist noch nicht bekannt. (1)</p> <p>Jedoch haben sich in den Studien 270-201 und 270-301 Hinweise ergeben, dass eine frühe Initiierung einer Kortikoidtherapie vor einem ALT-Anstieg ebenso wie der reaktive Einsatz zur Unterbindung von ALT-Erhöhungen wirksame Ansätze darstellen können, um die Transgen-Expression zu fördern. Es kann als Hypothese angenommen werden, dass in der 6E13 vg/kg Kohorte der Studie 270-201 die frühe Kortikoid-Verwendung die Effekte der hepatischen Entzündung durch die AAV mitigiert haben und somit zu den beobachteten höheren Faktor-VIII-Aktivitätsspitzen im Vergleich zur 207-301 geführt haben. (6)</p> <p>Folgerichtig wird in der Fachinformation empfohlen, die ALT-Werte und die Faktor-VIII-Aktivität nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec zu überwachen (siehe „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII“), und bei erhöhten ALT-Werten sollte nach Bedarf eine Kortikosteroidbehandlung eingeleitet werden, um hepatische Reaktionen zu kontrollieren und eine mögliche Abnahme der Transgen-Expression zu verhindern oder abzuschwächen. (1)</p>	

## Literaturverzeichnis

1. BioMarin International Ltd. Fachinformation ROCTAVIAN 2 × 10<sup>13</sup> Vektorgenome/ml Infusionslösung. 2022.
2. Takeda GmbH. Fachinformation ADVATE 2 ml (Stand Juli 2022). 2022.
3. Takeda GmbH. Fachinformation ADVATE 5 ml (Stand Juli 2022). 2022.
4. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2022;386(11):1013-25.
5. Leebeek FWG, Miesbach W. Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood.* 2021;138(11):923-31.
6. European Medicines Agency. European Public Assessment Report: ROCTAVIAN, International non-proprietary name: valoctocogene roxaparvovec, Procedure No. EMEA/H/C/005830/0000. 2022.

## 5.5 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	28. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Valoctocogen roxaparvovec/Roctavian® 2022-09-15-D-876
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) vertreibt in Deutschland die rekombinanten Arzneimittel Jivi® (INN: Damoctocog alfa pegol) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ und Kovaltry® (INN: Octocog alfa) für die Indikation „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel)“.</p> <p>Aus diesem Grund möchte Bayer zu der am 15. Dezember 2022 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichten Nutzenbewertung zu Valoctocogen Roxaparvovec (ValRox) Stellung nehmen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.81, S.200	<p>Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) stellen laut den „Allgemeinen Methoden“, Version 6.1 des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 24.01.2022 im Rahmen der Nutzenbewertung den Goldstandard dar, da die im Rahmen der Randomisierung entstehenden Gruppen sich sowohl bezüglich bekannter als auch unbekannter Confounder nicht systematisch unterscheiden (3).</p> <p>Bei klinischen Studien, in denen seltene Erkrankungen mit kleinen Fallzahlen untersucht werden, können Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zufällig auftreten, die durch eine Randomisierung nicht minimiert werden können. Dies ist insbesondere in der Hämophilie A aufgrund der bekannten Heterogenität in Bezug auf den Blutungsphänotyp der Fall. Der Blutungsphänotyp kann sich bei Patienten mit identischer FVIII-Restaktivität sehr stark unterscheiden, da er durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird (4).</p> <p>Hinzu kommt, dass es sich bei Blutungsereignissen um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, der von den Betroffenen in seiner Intensität unterschiedlich wahrgenommen werden kann und somit einer interindividuellen Variabilität im Hinblick auf die Erkennung und Berichterstattung von Blutungen unterliegen kann. Bei einem Vorher-Nachher-Vergleich werden die beschriebenen</p>	<p>Retrospektiv erhobene Daten werden als nicht vergleichbar mit den prospektiven Daten aus der Interventionsstudie eingeschätzt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Faktoren ausgeglichen, da jeder Patient intraindividuell als eigene Kontrolle dient.</p> <p>Vorher-Nachher-Vergleiche stellen daher für diese Ausnahmen die „bestverfügbare Evidenzstufe“ nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV in der Indikation Hämophilie A dar.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung für Orphan Drugs zum Wirkstoff Valoctocogene roxaparvec D-876. 15.12.2022 [Zugriff 22.12.2022].
2. BioMarin International Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Valoctocogen roxaparvec (Roctavian) - 2022-09-15-D-876 Modul 4A [Zugriff 22.12.2022].
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln. Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022 [Zugriff 22.12.2022].
4. Van den Berg HM, De Groot PH, Fischer K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2007;5 Suppl 1:151-6.



## 5.6 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	05.01.2023
Stellungnahme zu	Valoctogene roxaparvovec/Roctavian®
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian®; im Folgenden ValRox) gemäß § 35a SGB V durch den G-BA, die am 15.12.2022 veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von ValRox im Anwendungsgebiet 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).</p> <p>Bei der Hämophilie A erleiden die Patienten aufgrund eines vererbten Mangels des Blutgerinnungsfaktors VIII eine Blutungsstörung. Diese wird X-chromosomal vererbt, wodurch vor allem Männer betroffen sind. Die Schweregrade hängen mit dem Vorhandensein von verbliebenem aktivem Faktor ab, wodurch das Risiko für Blutungsereignisse maßgeblich beeinflusst wird. Patienten mit schwerer Hämophilie weisen i.d.R. weniger als 1 % des üblichen Faktor-VIII-Vorkommens auf und haben somit ein besonders hohes Risiko Blutungen zu erleiden (2). Diese können spontan oder durch bereits kleinste Verletzungen und Belastungen vor allem in den Gelenken auftreten, was mit der Zeit schwere Arthropathien zur Folge hat, und maßgeblich die Gesundheit und Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigt.</p> <p>Die Vermeidung von Blutungen ist das oberste Ziel in der Behandlung von schwerer Hämophilie A und so wird Patienten in der Querschnitts-</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer eine effektive Prophylaxe empfohlen (3).</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist Zulassungsinhaber des Wirkstoffs Efmoroctocog alfa (Elocta®), welches für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) in allen Altersstufen zugelassen ist. Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu ValRox, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der Hämophilie A von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu Aspekten der Operationalisierung des Endpunktes Blutungsereignisse der pivotalen Studie BMN 270-301.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17 und 18	<p><b>Zitate aus der Nutzenbewertung:</b></p> <p><b>Seite 17:</b> „Die Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Erhebung und der damit einhergehenden unklaren Validität ergänzend dargestellt.“</p> <p><b>Seite 18:</b> „Die Operationalisierung ist nur teilweise nachvollziehbar beschrieben. Es fehlen relevante Informationen. Eine maßgebliche Einschränkung ist, dass eine klare Definition für ein Blutungsereignis oder ein vermutetes Blutungsereignis und das diesbezüglich geplante Dokumentationsvorgehen sowie Einzelheiten zum Verifizierungsprozess nicht identifiziert werden.“</p> <p><b>Anmerkung:</b> In der Studie BMN 270-301 erfolgte die Erhebung von Blutungsereignissen wie in dieser Indikation gängig patientenberichtet über ein entsprechendes Tagebuch. Eine Schulung der Patienten für eine möglichst einheitliche Dokumentation wurde durchgeführt. Dem Herstellerdossier ist zu</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu Blutungsereignissen wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entnehmen, dass sowohl Blutungen als auch Faktorverbrauch im Falle der Behandlung einer Blutung dokumentiert wurden. Zwei Blutungen an derselben Stelle wurden als eine Blutung gezählt, wenn sie in einem zeitlichen Abstand von 72 Stunden auftraten. Blutungen, die durch Operationen oder Eingriffe jeglicher Art verursacht worden sind, wurden nicht gewertet. Bei jeder Visite wurden Patienten zu den aufgetretenen Blutungen sowie der Therapie befragt und die Tagebucheintragungen erörtert. Blutungen galten dann als behandlungsbedürftig, wenn sie innerhalb von 72 Stunden mit einer entsprechenden Medikation behandelt worden sind.</p> <p>Aus Sicht von Sobi erfolgte die Operationalisierung der Erfassung von Blutungsereignissen in der Studie BMN 270-301 gemäß den in dieser Indikation üblichen Kriterien (4, 5). Das Patiententagebuch ist nach heutigen Standards in der Studienlandschaft eine valide Methode und das Mittel der Wahl zur Dokumentation und Erhebung von Blutungsereignissen. Auch im Versorgungsalltag wird es regelhaft eingesetzt, um den Grundzustand des Patienten zu erfassen und über die Zeit zu verfolgen.</p> <p>Zusammenfassend ist das Auftreten von Blutungsereignissen in der Indikation Hämophilie A ein hoch patientenrelevanter sowie zentraler Endpunkt und wurde in der Studie gemäß adäquater</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Standardmethodik erhoben, sodass dieser Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte.	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Valoctocogen Roxaparovec/BMN 270 (ROCTAVIAN®) Datum der Veröffentlichung: 15. Dezember 2022 2022 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6067/2022-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Valoctocogene-roxaparovec\\_D-876.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6067/2022-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Valoctocogene-roxaparovec_D-876.pdf)].
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26 Suppl 6(S6):1-158.
3. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020) 2020 [Available from: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf)].
4. Donadel-Claeyssens S, European Paediatric Network for Haemophilia M. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). Haemophilia. 2006;12(2):124-7.
5. Mahlangu JPJRM, et al. Supplemental Data: Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. 2014.

## 5.7 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	5. Januar 2023
Stellungnahme zu	Valoctogene roxaparvovec / Roctavian®
Stellungnahme von	<i>CSL Behring GmbH</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Aussagekraft des Vorher-Nachher-Vergleichs</b></p> <p>Der Vorher-Nachher-Vergleich wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Maßgeblich hierfür seien ungleiche Erhebungsbedingungen zwischen vorher erhobenen Daten im Vergleich zu den in der Interventionsstudie BMN 270-301 erhobenen Daten.</p> <p>CSL Behring sieht den vorliegenden Vorher-Nachher-Vergleich als ausreichend valide an, um zur Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden. Dies wird wie folgt begründet:</p> <p>Die Vorher-Phase im Rahmen der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie 270-902 war eben gerade genau so angelegt, dass die Daten zur Morbidität möglichst in gleicher Weise in denselben Studienzentren erhoben werden konnten wie in der klinischen Studie GENE8-1, um einen belastbaren Vorher-Nachher-Vergleich zu ermöglichen. Bei diesem Vorher-Nachher-Vergleich von Valoctogene Roxaparvovec gegenüber einer Dauerprophylaxe mit einem Faktorpräparat repräsentiert dabei jeder Patient seine eigene Kontrolle. Der vorliegende Vergleich findet zwischen der individuellen Dauerprophylaxe mit dem jeweiligen Faktorpräparat und dem Gentherapeutikum nach Erreichen einer stabilen Expression mit einer relevanten Beobachtungsdauer von jeweils mindestens 6 Monaten in der Lead-In-Phase („Vorher“) und Post-treatment Follow-Up-Phase („Nachher“) statt. Somit liegt für beide Beobachtungsphasen die für eine chronische Erkrankung adäquate Beobachtungszeit von</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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).</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>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.</p> <p>Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob die gleichen Bedingungen für den Einsatz einer Prophylaxe/Therapie vor der</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mindestens 6 Monaten vor. Die Zeiträume sind auf der einen Seite lang genug, um zuverlässige Aussagen zur Morbidität (z. B. Blutungen) tätigen zu können. Auf der anderen Seite ist dadurch eine zeitliche Nähe der Anwendung der Vergleichstherapie (Prophylaxe mit einem Faktor-VIII-Präparat) zum Beobachtungszeitraum unter der Intervention (Valoctocogene Roxaparvovec) gewährleistet. Da es sich bei der Hämophilie A um eine genetisch bedingte Erkrankung handelt, wird diese durch Gabe eines Faktor-VIII-Präparats nur symptomatisch behandelt. Entsprechend wird die Erkrankung in der Lead-in-Phase nicht modifiziert und bleibt unter Prophylaxebehandlung unverändert bestehen. Daher ist die Ausgangslage der Patienten zu Beginn der Lead-in-Phase grundsätzlich identisch zur Ausgangslage vor der Therapie mit Valoctocogene Roxaparvovec.</p> <p>Zudem zeigte der Vorher-Nachher-Vergleich (Lead-in-Phase vs. Follow-Up unter Valoctocogene Roxaparvovec) bei der Reduktion von behandelten Blutungsereignissen („treated bleeding episodes“) im Vergleich zur adäquaten Behandlung mit Faktorersatzpräparaten deutliche und statistisch signifikante Effekte.</p> <p>Unter den genannten Gesichtspunkten weist der vorliegende Vorher-Nachher-Vergleich nach Ansicht von CSL Behring eine ausreichend hohe Aussagesicherheit auf, um den Zusatznutzen von Valoctocogene Roxaparvovec im Vergleich zur adäquaten Behandlung mit derzeitigen FVIII-Faktortherapien quantifizieren zu können.</p>	<p>Interventionsstudie im Vergleich zur Beobachtungszeit nach Studienbeginn vorliegen.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

## Literaturverzeichnis

## 5.8 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	05. Januar 2023
Stellungnahme zu	Valoctogene Roxaparvovec (Abkürzung: ValRox) / Roctavian® von Biomarin  <i>Anwendungsgebiet: „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).“</i>
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Pfizer Pharma GmbH nimmt hier allgemein Stellung zu der am 15. Dezember 2022 veröffentlichten Dossierbewertung des G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Valoctogene roxaparvovec (Hämophilie A, Abkürzung: ValRox).</p> <p><b>Akzeptanz des Intra-Individuellen Pre-Post Vergleich, der Phase 1/2 Informationen, der indirekten Vergleiche mit externen Kontrollen und der Lead-In Studie</b></p> <p>Die Forderung nach einem randomisierten Vergleich und das Ablehnen der Auswertungen des hier durchgeführten intra-individuellen Pre-Post Vergleichs und der indirekten Vergleiche mit externen Kontrollen wird aufgrund der Spezifika der zu untersuchenden Therapie und des vorliegenden Anwendungsgebiets der Seltenen Erkrankung schwere Hämophilie und der Empfehlungen von Zulassungsbehörden sehr schwierig bis unverhältnismäßig angesehen. Könnten hier noch genauere Angaben gemacht werden, wie genau randomisierte Vergleiche in der schweren Hämophilie für Gentherapien in Absprache zwischen HTA und Zulassungsbehörden in Zukunft überhaupt realistisch durchzuführen wären und welche Anforderungen für einen Pre-Post Vergleich und indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen eventuell mit welchen konkreten, realistischen Vorkehrungen doch erfüllt werden könnten, wenn Zulassungsbehörden hier eher den intra-individuellen Postvergleich empfehlen(1)(2)?</p> <p>Seitens der regulatorischen Behörden wird anerkannt, dass RCT für Gentherapien bei schwerer Hämophilie und Seltenen Erkrankungen</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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).</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit kleinen Fallzahlen sehr schwer durchführbar sind und eine unüberwindbare Hürde für zeitnahe Forschung &amp; Entwicklung von Gentherapien darstellen (1, 3-5). Sie würden jahre- bis jahrzehntelange Rekrutierungszeiten und Überzeugungsarbeit bedeuten, ohne dass der komplette langfristige Nutzen und Mehrwert der Gentherapie allein über nur RCT-Daten bei erwachsenen Patienten mit kurzfristig messbaren, patienten-relevanten Endpunkten vollständig valide abgebildet werden könnte. Es lässt sich bspw. auch keine akkurate Verblindung durchführen, da die genterapierten Patienten sich eigentlich dann auch weiterhin intravenöse Placebo-Injektionen verabreichen müssten (1). Ein Nachweis eines Vorteils der Gentherapie, nämlich wöchentlich i.v. Injektionen zu vermeiden, wäre damit hinfällig. Intra-individuelle Pre-Post Vergleiche wurden explizit als akzeptablere Methodik noch vor inter-individuellen indirekten Vergleichen mit externen Kontrollen von Methodikern der Zulassungsbehörden empfohlen (1, 3, 5). Das PEI hat die Schwierigkeit eines randomisierten Vergleichs und die Akzeptanz eines intra-individuellen Vergleichs dem G-BA und den Firmen in frühen G-BA Beratungen per Schreiben bestätigt.</p> <p><b>Ergebnisse zeigen deutliche Verbesserungen im intra-individuellen Pre-Post Vergleich</b></p> <p>Durch die ValRox Gentherapie stellt sich eine deutliche Reduktion der Blutungsraten und Verbesserung der Lebensqualität bereits im ersten Jahr nach ValRox-Injektion in der Hauptstudie ein, gerade auch bei Patienten, die unter Prophylaxe noch eine hohe Anzahl von Blutungen aufwiesen (6). Dies ist eine deutliche Verbesserung in Anbetracht der aus anderen Studien bekannten, bereits guten Ergebnisse mit FVIII-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prophylaxe (7-12). Kann es tatsächlich das Ziel sein, der Hämophilie-Gentherapie generell keinen Zusatznutzen zu bescheinigen, nur weil keine Überlegenheit gegenüber aktuellen Therapien mittels eines randomisierten Vergleichs nachgewiesen werden konnte, obwohl sich diese Überlegenheit aber in den wissenschaftlichen akzeptierten Surrogatparametern der höheren FVIII Levels und den patienten-relevanten annualisierten Blutungen und der Lebensqualität etc. im intra-individuellen Pre-Post Vergleichs bereits nach einem Jahr eindeutig zeigen? Dies ist auch kritisch zu betrachten in Anbetracht des Wohls der Patienten, weiterer Forschung &amp; Entwicklung und für den langfristigen gesellschaftlichen Nutzen; insbesondere auch für die weitere Forschung &amp; Entwicklung in der pädiatrischen Population, die Studien mit Erwachsenen für die Hämophilie voraussetzen (3-5). Zulassungsbehörden empfehlen ein Nicht-Unterlegenheits-Design im Pre-Post Vergleich (1, 3-5).</p> <p><b>Auch Patienten mit längeren Beobachtungszeiten sind wichtig in die Bewertung mit einzubeziehen</b></p> <p>Zudem ist über Patienten mit längeren Beobachtungszeiten bekannt, dass höhere Faktorlevels mit einhergehenden niedrigen Blutungsraten nach Applikation der Gentherapie über längere Zeit gehalten werden können (6, 13). Die Patienten aus phase 1/2 sollten hier mitberücksichtigt werden, da sie Aufschluss über das Anhalten von höheren Faktorlevels und niedrigen Blutungsraten über eine längere Beobachtungszeit liefern können (13), was für die Zusatznutzeneinschätzung einer Gentherapie entscheidend ist.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Weitere Methoden der Extrapolation von Outcomes in die Zukunft bei Gentherapien sind wichtig in die Bewertung einzubeziehen</b></p> <p>Weitere Herangehensweisen, die dem Umstand der dauerhaft erhöhten Faktorlevel und der Extrapolation über Vorhersagemodelle über mehrere Jahre in die Zukunft entsprechen würden, sollten hier bei Hämophilie-Gentherapien auch in der Nutzenbewertung ebenfalls erwogen werden. Die Tatsache der langanhaltenden Wirksamkeit und Sicherheit eine Gentherapie über Jahre hinweg sollte über Vorhersagemodellen besser auch in der Nutzenbewertung Rechnung getragen werden, ohne den Zusatznutzen von vornherein mit kurzfristigen, aber trotzdem vielversprechenden Daten in der frühen Nutzenbewertung abzuerkennen.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 5 u. 14	<p><b>Referenz zu DHR</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Könnte die Quelle „3. Deutsches Hämophilie Register (DHR). Paul-Ehrlich-Institut; 2019“ im IQWiG Dokument bitte genauer erläutert werden? Es gibt mehrere Dokumente auf dieser Webseite des DHR (14). Es bleibt daher unklar, ob die Daten aus dem öffentlich verfügbaren Annual Report 2019(15) von IQWiG genommen wurden, oder tatsächlich eine Anfrage des Unternehmers oder IQWiGs an das DHR gestellt worden war. In dem Annual Report sind auf den ersten Blick nicht alle Informationen verfügbar, um genaue Teilgruppen von Patienten mit schwerwiegender Hämophilie in gewissem Alter und deren derzeitigen und vergangenen Hemmkörperstatus zu bilden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es sollte genauer spezifiziert werden, ob sich die ersten Schritte der Patientenzahlen lediglich auf einen auf der DHR Webseite befindlichen öffentlichen konkreten Bericht des DHR oder auf eine konkrete Anfrage zu einer separaten Auswertung der DHR Daten beziehen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 11 und 14	<p><b>Patienten mit Hemmkörpern/Inhibitoren in Vorgeschichte vs. derzeitige Hemmkörper</b></p> <p><i>„Insgesamt stellt die Angabe des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Unterschätzung dar, da die Zielpopulation in einem Berechnungsschritt auf Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren eingegrenzt wurde, obwohl dieses Kriterium bereits in der Ausgangspopulation Berücksichtigung gefunden hat.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Patienten mit derzeitigem Inhibitor versus Patienten mit einer Vorgeschichte von Hemmkörpern sollten klar unterschieden werden. Beide müssen von der Gesamtzahl abgezogen werden, da sie sich nicht in der Label-Population befinden.</p> <p>Im Label steht: „...bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte...“(16)</p> <p>Die Informationen zu Einschlusskriterium Nummer 4 auf der Clinicaltrials.gov Website sprechen von sowohl „keiner dokumentierten Vorgeschichte eines detektierbaren FVIII Hemmkörpers“ als auch „keinen positiven Laborergebnissen zu Hemmkörpern in den letzten 12 Monaten“:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die in der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten Patientenzahlen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>“4. No previous documented history of a detectable FVIII inhibitor, <b>and</b> results from a Bethesda assay or Bethesda assay with Nijmegen modification of less than 0.6 Bethesda Units (BU) on 2 consecutive occasions at least one week apart within the past 12 months.”(17)</i></p> <p><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913?term=valoctocogene&amp;draw=2&amp;rank=4">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913?term=valoctocogene&amp;draw=2&amp;rank=4</a></p> <p>Auf S. 9 stellt der G-BA es in Tabelle 2 auch folgendermaßen dar: <i>„Keine dokumentierte Vorgeschichte eines nachweisbaren FVIII-Antikörpers; Nachweisergebnisse in den vergangenen 12 Monaten mind. zweimal im Abstand von <math>\geq 1</math> Woche unterhalb von vordefinierten Grenzen (davon mind. einmal in einem Zentrallabor).“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Sowohl die Patienten mit derzeitigem als auch vergangenen Hemmkörpern in der Vorgeschichte sollen von den Patientenzahlen abgezogen werden. Die Patientenzahlen und Versorgungsanteile müssen Patienten ausschließen, die selbst in ihrer Kindheit einen Hemmkörper (d.h. Vorgeschichte) entwickelt hatten, um der Sektion 4.1. der Fachinformation zum AWG</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	explizit zu entsprechen. Es ist für schwere Hämophilie A bekannt, dass dies >30% der Hämophilie A Patienten sind, die einen Hemmkörper in ihrer Vorgeschichte – meist in der frühen Kindheit – hatten (18-24). Dazu sollte noch ausführlichere Literatur herangezogen werden.	
IQWiG S. 5 bis 10	<p><b>Patientenzahlen und Versorgungsanteile</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Patientenzahlen:</b></p> <p>Teilweise lassen sich andere Angaben zu Prozentanteilen in der Literatur zu den einzelnen Aspekten der Herleitung der Patientenzahlen gemäß Fachinformation finden, die zum Ausschluss von Patienten für die Gentherapie führen (z.B. höherer Prozentsatz an Hemmkörpern in Vorgeschichte aber auch höheren Angaben zum Prozentsatz an Patienten mit AAV-Antikörper-raten etc.(22, 23, 25-27)). Der Anteil der Hämophiliepatienten in der Label-population müsste daher überschätzt worden sein.</p> <p><b>Versorgungsanteile:</b></p> <p>Zudem wird ein entscheidender Aspekt bei der Bestimmung der Versorgungsanteile in diesem konkreten Fall vernachlässigt,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die in der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten Patientenzahlen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nämlich dass sich nicht alle Hämophilie-Patienten aufgrund von Patientenpräferenzen und der Fülle von verfügbaren Medikamente für eine Gentherapie entscheiden werden(28). Solche Patientenpräferenzen sind sehr wahrscheinlich deutlicher bei Hämophilie zu berücksichtigen, als dies bei Gentherapien für andere Erkrankungen mit lebensbedrohlichen Zuständen, ohne Therapiealternativen, oder im Kindheitsalter der Fall wäre. Es ist daher davon auszugehen, dass evtl. nur sehr wenige, evtl. nur vereinzelt Patienten pro Jahr sich für eine Hämophilie Gentherapie entscheiden werden.</p> <p>Zudem fallen Patienten, die bereits eine Gentherapie in dieser Studie oder einer anderen Gentherapiestudie in Deutschland oder evtl. sogar anderen Ländern erhalten haben, bei den möglichen Patientenzahlen ebenfalls weg und müssen anders als bei kontinuierlich verabreichten Therapien in Gänze zusätzlich abgezogen werden. Daher stellt sich eigentlich die Frage, wie viele Patienten in Deutschland oder anderen Ländern bereits überhaupt eine Hämophilie Gentherapie erhalten haben, wie viele in den nächsten Monaten bis Jahren im jährlichen Durchschnitt auf Wartelisten wären und ob die Qualitätszentren bereits für mehr als 1 Patient pro Zentrum in den nächsten Monaten vorbereitet sind gemäß der qualitätssichernden Maßnahmen zu AMTP bei Hämophilie Gentherapien (29, 30).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Bei der derzeitigen und zukünftigen Anzahl der Patienten sollte nochmals überprüft werden, ob so viele Patienten theoretisch überhaupt gemäß Label als auch im Sinne der Versorgung für diese Gentherapie zur Verfügung stehen werden. Es sollten nicht die herkömmlichen Methoden der Patientenzahlbestimmung wie bei kontinuierlich verabreichten Medikamenten herangezogen werden, sondern es muss berücksichtigt werden, dass jeder genterapierte Patient (egal ob ValRox oder andere Gentherapien in Studien oder zukünftig vermarktete Hämophilie-Gentherapien) in den nachfolgenden Jahren ein potentieller Patient weniger für diese Gentherapie und sogar die anderen verfügbaren Therapien ist. Damit reduzieren sich durch Wegfall möglicher Patienten auch die Kosten der Krankenkassen von Jahr zu Jahr in einer anderen Weise als dies bei kontinuierlich verabreichten Medikamenten der Fall wäre.</p>	
G-BA S. 8	<p><b>Phase 1 / 2 Studiendaten</b></p> <p>„BMN 270-201 – Population mit zulassungskonformer Dosierung zu gering (n=7)“.</p> <p><b>Anmerkung</b></p> <p>Könnte hier genauer begründet werden, welche Regel für den Ausschluss dieser Studie und konkret dieser Patienten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angewendet wird? Bei seltenen Erkrankungen und insbesondere bei Gentherapien sind Information zu jedem Patienten, dem eine Gentherapie in jeglicher Art von Dosis verabreicht worden ist, und bereits Langzeitdaten aus jahrelangen Follow-Ups verfügbar wären, relevant.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Wirksamkeits- und Sicherheitsinformationen aus Langzeit-Follow-ups zu jedem einzelnen Patienten, der eine ValRox Gentherapie erhalten hat, sollten bei der Nutzenbewertung herangezogen werden, da sie wichtige Informationen zum Zusatznutzen einer Gentherapie für jeden einzelnen Patienten über mehr als 1 Jahr hinaus liefern können.</p>	<p>interventionelle Beobachtungsstudie zur externen Kontrolle (BMN 270-902) vor.</p> <p>In der offenen, einarmigen Phase I/II-Dosiseskalationsstudie 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.</p>
G-BA S. 8	<p><b>Lead In Studie ist relevant</b></p> <p><i>„BMN 270-902 – Studie relevant für die Nutzenbewertung – Nein – Eignung für Vergleich nicht gegeben (abweichende Erhebungsbedingungen). S. Kapitel 2.6.1“</i></p> <p><b>Anmerkung</b></p>	<p>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).</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die verfügbare, vergleichende Evidenz aus einem intra-individuellen Pre-Post Vergleich mit einer Lead-In Phase, auch wenn nicht aus einer RCT, sollte nicht per se abgelehnt werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Der Pre-Post-Vergleich und die Lead-In-Studie sollte prinzipiell erst mal akzeptiert werden und dann für jeden Endpunkt und jede Auswertung entschieden werden, ob es in der Nutzenbewertung herangezogen wird.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.
G-BA S. 15	<p><b>PRO Fragebögen HAL und PROBE</b></p> <p><i>„Die patientenberichteten Fragebögen „Haemophilia Activity List“ (HAL) und „Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences“ (PROBE) werden basierend auf limitierten Informationen grundsätzlich als patientenrelevant eingeschätzt. [...] Jedoch ergeben sich aus den Studienunterlagen wesentliche Unklarheiten hinsichtlich der Operationalisierung (bspw. hinsichtlich des Auswertungsvorgehens und der Domänenberechnung der HAL) sowie der Ergebnisse (bspw. nur zusammengefasste narrative Ergebnisse zum PROBE-Fragebogen), sodass die vorliegenden Endpunktinformationen als nicht bewertungsrelevant eingestuft werden. [...]“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zum Hemophilia Activity List (HAL)(31-35) und PROBE Fragebogen(36-43) existieren in der Literatur mehrere Validierungsstudien und Publikationen dazu. Außerdem wären Fragebogenversionen aus anderen Studien oder vom Fragebogenhersteller erhältlich (31-43).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu den Fragebögen Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL) und Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet. Der Fragebogen HAL wurde bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Der PROBE-Fragebogen wurde im Amendment aufgrund methodischer Unklarheiten und einer darauf basierenden fehlenden Interpretierbarkeit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es sollte nochmals genauer erläutert werden, welche Validierungsstudien über die verfügbare Literatur hinaus oder welche konkreten Auswertungsschritte vorgebracht werden müssten und inwiefern hier der G-BA zu einer anderen Einschätzung als FDA und EMA basierend auf den FDA PRO claims Anforderungen(44) kommen. Welche konkreten Maßnahmen müsste man für die Akzeptanz des HAL und des PROBE und deren Auswertungen noch zusätzlich als Unternehmer durchführen? Grundsätzlich sollten aufgrund ihrer auch vom G-BA bescheinigten Patientenrelevanz solche PRO Fragebögen auch in die Nutzenbewertung miteinbezogen werden.</p>	
G-BA S. 16, Tabelle 5	<p><b>Blutungsereignisse als Endpunkt akzeptieren</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu Blutungsereignissen wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p><i>Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie BMN 270-301</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie BMN 270-301 Zusammenfassung der Endpunktbewertung</th> <th>Kategorie</th> <th>Berücksichtigung im Dossier des pU</th> <th>Berücksichtigung in der Nutzenbewertung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Todesfälle<sup>1)</sup></td> <td>Mortalität</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Blutungsereignisse<sup>2)</sup></td> <td rowspan="4">Morbidität</td> <td>Ja</td> <td>Ergänzend</td> </tr> <tr> <td>FVIII-Ersatztherapie<sup>3)</sup></td> <td>Ja</td> <td>Nein</td> </tr> <tr> <td>Gerinnungsfaktor-VIII-Aktivität<sup>4)</sup></td> <td>Ja</td> <td>Ergänzend</td> </tr> <tr> <td>PROs EQ-5D-5L-VAS</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>WPAI+CIQ:HS</td> <td></td> <td>Ja</td> <td>Ergänzend<sup>5)</sup></td> </tr> <tr> <td>Haemo-QoL-A</td> <td>Lebensqualität</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>Sicherheit</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erfasst.  <sup>2)</sup> Es liegen umfangreiche Operationalisierungen zur Auswertung von Blutungsereignissen vor. Diese sind im Einzelnen in Kapitel 2.3.2 beschrieben und bewertet.  <sup>3)</sup> Es liegen 2 Operationalisierungen des Endpunkts vor. Diese sind zusammen in Kapitel 2.3.2 beschrieben und bewertet.  <sup>4)</sup> Primärer Endpunkt.  <sup>5)</sup> Vom Endpunkt WPAI+CIQ:HS werden ausschließlich Ergebnisse der Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ ergänzend im Anhang dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogeskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FVIII: Faktor VIII; Haemo-QoL-A: Hemophila-specific Quality of Life Questionnaire for Adults; PRO: Patient Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WPAI+CIQ:HS: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire; Hemophilia Specific.</p> <p><b>„2.3.2 Morbidität Blutungsereignisse</b></p>	Studie BMN 270-301 Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	Todesfälle <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja	Blutungsereignisse <sup>2)</sup>	Morbidität	Ja	Ergänzend	FVIII-Ersatztherapie <sup>3)</sup>	Ja	Nein	Gerinnungsfaktor-VIII-Aktivität <sup>4)</sup>	Ja	Ergänzend	PROs EQ-5D-5L-VAS	Ja	Ja	WPAI+CIQ:HS		Ja	Ergänzend <sup>5)</sup>	Haemo-QoL-A	Lebensqualität	Ja	Ja	Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	<p>Blutungen im gesamten Zeitraum nach der Valoctocogen Roxaparvovec-Gabe patientenrelevant sind.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Studie BMN 270-301 Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung																																
Todesfälle <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja																																
Blutungsereignisse <sup>2)</sup>	Morbidität	Ja	Ergänzend																																
FVIII-Ersatztherapie <sup>3)</sup>		Ja	Nein																																
Gerinnungsfaktor-VIII-Aktivität <sup>4)</sup>		Ja	Ergänzend																																
PROs EQ-5D-5L-VAS		Ja	Ja																																
WPAI+CIQ:HS		Ja	Ergänzend <sup>5)</sup>																																
Haemo-QoL-A	Lebensqualität	Ja	Ja																																
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja																																

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Die Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ werden in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Erhebung und der damit einhergehenden unklaren Validität ergänzend dargestellt.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die wichtigsten Endpunkte in der Therapie der Hämophilie A „Blutungsereignisse“ und „FVIII-Ersatztherapie“ wurden nicht – trotz ihrer Patientenrelevanz - als Endpunkte bei der Nutzenbewertung berücksichtigt und nur ergänzend im Volltext – aber auch nicht nochmals im Appendix bei allen anderen ergänzenden Endpunkten - dargestellt. Damit werden entscheidende Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Hämophilie-Behandlung vernachlässigt. Die hier dargestellte Dokumentationspraxis ist eigentlich seit Jahrzehnten in Hämophiliestudien üblich und wird von Zulassungsbehörden EMA und FDA so akzeptiert und ist eigentlich in mehrere Hämophilie-Zulassungsstudien und deren Publikationen so dargestellt. Selbst wenn manche Aspekte nicht einfach zu operationalisieren sind, sollten damit nicht alle Informationen zu jeglicher Art von Blutung komplett vernachlässigt werden; besonders die Gesamtheit aller Blutungen, Gelenkblutungen und schwerwiegende Blutungen sind objektiver messbare Größen und liefern trotz der Unsicherheiten</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Operationalisierung und Dokumentation robuste und valide Informationen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Diese Endpunkte zu Blutungen, die generell von G-BA als patienten-relevant erachtet werden, und alle Unterarten von annualisierten und nicht-annualisierten Auswertungen zu Blutungen (z.B. „alle Blutungen“, „spontane Blutungen“, „Gelenkblutungen“, „behandelte Blutungen“ etc. ) sind jeder einzeln für sich genommen essenziell für die Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit bei Hämophilie-Studien und sollten nach Klärung der Unklarheiten nicht nur ergänzend dargestellt werden. Sie sind eigentlich etablierter Standard in der Hämophilie bei Zulassungsstudien und sollten daher in der Nutzenbewertung einer Hämophilie-Gentherapie herangezogen werden.</p>	
G-BA - S. 19	<p><b>Annualisierter Verbrauch und Infusionsrate als Endpunkte akzeptieren</b></p> <p><i>„FVIII-Ersatztherapie: Die beiden Endpunkte „Annualisierter Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien“ und „Annualisierte Infusionsrate der exogenen FVIII-Ersatztherapie“ werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Endpunkte bilden Dosen und/oder Applikationshäufigkeiten ab, welche nicht per se patientenrelevant sind. Sollten diesbezügliche Elemente relevant für Patienten sein, so sollte sich dies in den</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

<p><i>Endpunktkategorien „Sicherheit“, „Lebensqualität“ und/oder „Morbidity“ widerspiegeln.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kontrast zu den Endpunkten „Blutungen“, „Sicherheit“ und „Lebensqualität“ bilden die Endpunkte „Annualisierter Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien“ und „annualisierte Infusionsrate der exogenen FVIII-Ersatztherapie“ andere patientenrelevante Aspekte ab, die spezifisch für die Beeinträchtigungen durch die intravenöse Infusion von FVIII-Produkten sind. Übersteigt der Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien einen Wert, der für wöchentliche Prophylaxe typisch ist, zeigt sich eindeutig, dass eine Rückkehr zur Prophylaxe nötig und damit die Gentherapie nicht erfolgreich war. Anders gesagt, bleiben die Infusionen pro Jahr im niedrigen Bereich, ist gesichert, dass die Gentherapie alleine zu stabilen Faktorleveln führte, weil sie die spontanen Blutungen kontrollierte. Zudem mag bei anderen Erkrankungen die reine Einnahme von oralen Arzneiformen per se kein patientenrelevanter Aspekt sein, so ist aufgrund der intravenösen Verabreichung von Faktorprodukten hier eindeutig ein zusätzlicher patientenrelevanter Aspekt gegeben. Regelmäßige intravenöse Injektionen führen auf die Dauer zu langfristigen Beeinträchtigungen, weil sie zu Infektionen an Einstichstellen, Verwundungen bis hin zu den Schwierigkeiten und Folgen nach Anbringung von central venous-access devices oder sogar Schwierigkeiten bei der Therapieanwendung führen können(45); diese späteren Beeinträchtigungen sind nicht unmittelbar innerhalb nur eines Jahres alleine messbar, die beiden genannten Endpunkte repräsentieren jedoch bereits diese Beeinträchtigungen in der Zukunft.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>„Annualisierter Verbrauch an FVIII-Ersatztherapien“ und „Annualisierte Infusionsrate der exogenen FVIII-Ersatztherapie“</p>	<p>Nur 4,5 % (n = 6) der Patienten haben eine prophylaktische Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten mindestens 5 Wochen nach der Valoctocogen Roxaparovec-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 Roxaparovec-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).</p> <p>Eine langfristige Vermeidung regelmäßiger Prophylaxe oder Bedarfsbehandlungen mit Gerinnungsfaktor-Präparaten kann patientenrelevant sein, sofern dadurch andere Endpunkte (z.B. Blutungsrate) nicht negativ beeinflusst werden.</p> <p>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.</p>
---	---

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sollten als patienten-relevante Endpunkte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden und in der zusammenfassenden Haupt-Ergebnistabelle mitaufgenommen werden, da sie aufgrund der intravenösen Verabreichung einen zusätzlichen patienten-relevanten Aspekt in der Hämophilietherapie abdecken. Dass in Gänze keine intravenösen wöchentlichen Gaben von Faktorprodukten mehr nötig sind, stellt eine eindeutige Verbesserung gegenüber der derzeitigen Therapiealternative dar und bildet den Erfolg der Gentherapie ab.	
G-BA S. 20	<p><b><i>FVIII Levels als wichtigster Surrogatendpunkt der Hämophilie akzeptieren</i></b></p> <p><i>„Gerinnungsfaktor-VIII-Aktivität: Der Endpunkt „Gerinnungsfaktor-VIII-Aktivität“ ist der primäre Endpunkt der Studie BMN 270- 301 und wird daher in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt. [...] Gemäß pU sei die FVIII-Aktivität bei Hämophilie-Patienten ein Surrogat (also ein Ersatz, vgl. [15]) für das Auftreten von Blutungen. Das Auftreten von Blutungen wird in der Studie BMN 270-301 allerdings direkt über Endpunkte zu Blutungsereignissen erhoben [...] Der Endpunkt wird demnach in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt herangezogen.</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

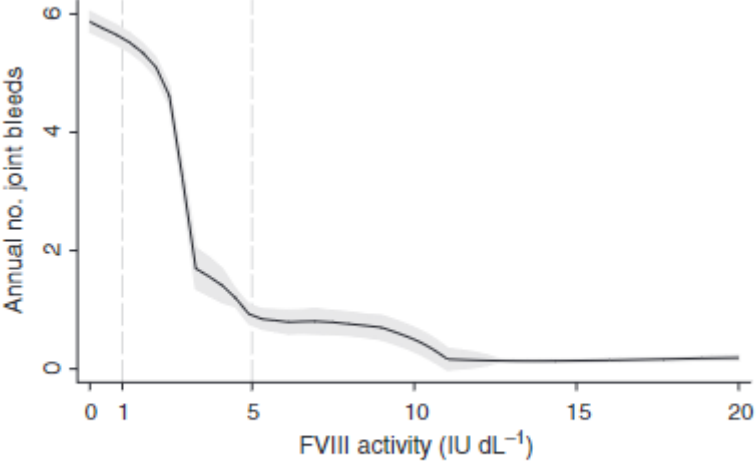
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ergebnisse des Endpunkts werden aufgrund der Spezifizierung als primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Insofern der G-BA die Blutungen als patientenrelevanten und validen Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens bei ValRox berücksichtigen würde, könnten tatsächlich auch die Blutungen allein für sich bei der Nutzenbewertung gelten. Der G-BA hat aber in diesem Fall die Operationalisierung der Blutungsdokumentation nicht akzeptiert. Daher bliebe nur noch der Faktor-VIII Level, der wichtigste Surrogatparameter in der Hämophilie(1, 3, 46-48), als mögliche Repräsentation dieses patienten-relevanten Endpunkts Blutungen; aber auch dieser bleibt vom G-BA hier unberücksichtigt. Bereits die Hämophilieerkrankung und deren Schweregrade selbst definiert sich über den Faktorlevel laut ISTH Kriterien(46, 47): <i>“The severity of hemophilia is currently classified based on plasma levels of factor VIII (FVIII) or IX (FIX) activity: severe if &lt; 1%, moderate if between 1 and 5% and mild if &gt; 5 and &lt; 40% of normal.”</i> Dies begründet sich auf fast einer jahrhundertelangen Beobachtung sowie expliziten Studien und Definitionen von internationalen wissenschaftlichen Komitees. Patienten mit niedrigen Faktor-leveln unter &lt;1% bluten viel häufiger als andere mit Werten über 5% (11, 12, 48-50) und daher ist die Definition des Schweregrads</p>	<p>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.</p>



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Hämophilie A und B über die Höhe der Faktorlevel bestimmt. Aus diesem Grund haben die Zulassungsbehörden diese pharmakokinetischen Informationen zu den Faktorleveln als den wichtigsten Endpunkt in Hämophilie-Zulassungsstudien in deren Guidelines festgelegt (3): „<i>Appropriate pharmacokinetic data [...] are the most important surrogate endpoints for efficacy of a new factor VIII product</i>“. Die komplette Vernachlässigung der Tatsache, dass eine Therapie über lange Zeit substantiell erhöhte Faktor-Level in Hämophilie-Patienten bewirkt, ist bei der Begutachtung des Zusatznutzens einer Hämophilietherapie nicht angemessen. Die Patienten werden mindestens in den Stand einer milden Hämophilie versetzt und bluten damit eindeutig weniger.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p data-bbox="322 1075 1075 1133">Fig. 2. Annual number of joint bleeds according to FVIII activity. Black lines are medians, shaded areas interquartile ranges.</p> <p data-bbox="286 1161 878 1193"><b>Abbildung 1:</b> adaptiert aus den Uijl et al. (49)</p> <p data-bbox="286 1212 649 1244"><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p data-bbox="286 1264 1137 1394">Die zahlreichen Publikationen zur Definition der Hämophilie und deren Schweregrad mit gewissen Faktorlevel durch Standardisierungskomitees von ISTH(46-48), der Guidelines von Zulassungsbehörden(3) und alle Studien zur Assoziation von allen</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Blutungen und bestimmten Arten von Blutungen mit den Faktorleveln(10-12, 49) sollten auch bei der deutschen Nutzenbewertung herangezogen werden. Diese belegen, dass Faktoraktivität und jegliche damit zusammenhängende pharmakokinetische Parameter ein Surrogatendpunkt für verschiedene Arten von Blutungsinformationen in der Hämophilie sind. Dieser Laborwert kann eindeutiger, objektiver, valider und robuster als die teilweise unsicherere Dokumentation mittels patientenberichteten Substitutionstagebüchern die dauerhafte Wirksamkeit einer Hämophiliegentherapie zeigen. Er sollte nicht nur ergänzend dargestellt werden, sondern als von Zulassungsbehörden und wissenschaftlichen Komitees anerkannter Surrogatendpunkt auch zur Ableitung des Zusatznutzens akzeptiert.</p> <p>Da es bei der Gentherapie um die dauerhafte Erhöhung der Faktor-Level über Jahre geht und die sich abwechselnden Peaks und Talspiegel der herkömmlichen Faktorprophylaxe nicht mehr anfallen, sollte dieser Endpunkt für die Nutzenbewertung akzeptiert werden, weil er auch zudem den langfristigen Nutzen für die Patienten vorzeitig widerspiegelt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 20 / 21	<p><b>Unterschiede von chromogenic vs. one-stage assay nicht so extrem relevant</b></p> <p><i>„Die untere Nachweisgrenze des chromogenen Assays beträgt 3 IE/dl und die des One-Stage Assays 1 IE/dl.</i></p> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>• Weitere Forschung ist nötig, um die relative Präzision zur Vorhersage des hämostatischen Schutzes zwischen chromogenen und One-Stage Assay bei Empfängern eines Gentransfers zu bestimmen.</i></li> <li><i>• Bei verschiedenen FVIII-transgenen Behandlungen scheint der One-Stage Assay konsistent 1,6-mal höhere FVIII-Aktivitätsergebnisse als der chromogene Assay zu produzieren.</i></li> </ul> <p>[...]“</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das Heranziehen der detaillierten Diskussionen zur Präzision von chromogenic vs. one-stage-assay ist hier nicht so sehr relevant. Beide Assays werden gemäß Pharmacopoeia der EMA akzeptiert(3). Die rein wissenschaftliche Thematik der präzisen Messung über chromogenic vs. one-stage assay Laborwerten wurde in der Hämophilieforschung äußerst häufig untersucht (51,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>52), auch für die Bestimmung der Internationalen Einheiten gemäß potency-assignment bei der Herstellung von Faktorpräparaten (3). Hier in dem vorliegenden Zusammenhang der Gentherapie geht es jedoch nicht um eine hochpräzise Bestimmung des Faktorlevels, um festlegen zu können, ob ein einzelner Patient mit einem ganz konkreten Wert eine genaue Anzahl an Blutungen hat. Stattdessen geht es nur darum, ob Patienten mit Werten über einem gewissen cut-off häufiger bluten oder nicht. Bei den bestimmten Schweregradgruppen (0- &lt;1.0, 1.0-5.0, und &gt;5.0 bis ca. 40.0 IU/dL vs. über 40.0 IU/dL) sind die Abweichungen zwischen chromogenic vs. one-stage assay kaum relevant und führen evtl. nur für Patienten nahe des cut-off values zu falschen Zuordnungen zu den Schweregradgruppen. Der Abstand zwischen einem Talspiegel von ca. 1.0 IU/dL versus beständigen Faktorleveln von über 20% im Durchschnitt ist so groß, dass sowohl mit einem one-stage als auch den chromogenic assay bei einem gentherapierten Patienten versus nicht-gentherapierten Hämophiliepatienten eindeutig ein Unterschied gemessen werden kann, und diese beiden Gruppen im Durchschnitt deutlich unterschiedliche Blutungsraten aufweisen (s. Abb. 1). Hier muss auch bedacht werden, dass diese 1.6 fache Abweichung auch nur eine durchschnittliche und keine absolute Abweichung ist, und u.a. für unterschiedliche Faktorprodukte und Werte auf der Skala anders ausfallen kann (51, 52).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Faktorlevels sollten nicht nur ergänzend, sondern vollständig in der Nutzenbewertung herangezogen werden. Für das Verständnis zu den assays, sollte eher auf wissenschaftliche Publikationen und Sachverständige verwiesen werden und darüber klargestellt werden, dass sowohl mit chromogenic assay als auch mit one-stage assay die Unterschiede zu nicht-gentherapierten Patienten mit schwerer Hämophilie so groß sind, dass die Feinheiten bei der Messung der verschiedenen Assays hier studienintern nicht relevant sind. Es sollte auch ein Vermerk gemacht werden, dass diese Faktorwerte nicht einfach so mit Faktorwerten aus anderen Studien verglichen werden können, da jedes Faktorprodukt oder jede Gentherapie bestimmte Eigenheiten bei der Messung haben(51, 52). Niedrigere Werte von Patienten in einer Studie bedeuten nicht zwangsläufig eine vergleichbar niedrigere Abdeckung mit Faktor im Blut bei Patienten einer anderen Studien, da bestimmte Labormessungen bei unterschiedlichen Produkten anders ausschlagen(51, 52).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 22	<p><b>PRO Fragebögen WPAI+CIQ:HS als Endpunkt akzeptieren</b></p> <p><i>„WPAI+CIQ:HS: Die Domäne „Beeinträchtigung der Aktivität“ des „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questionnaire: Hemophilia Specific“ (WPAI+CIQ:HS) wird als patientenrelevant erachtet und in der Nutzenbewertung aufgrund der unklaren Validität des WPAI+CIQ:HS ergänzend im Anhang dargestellt.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Könnte bitte noch erläutert werden, welche Art von Validierungsstudien zu dem WPAI+CIQ:HS über die bereits publizierten und vom G-BA sogar genannten Studien hinaus vorzuweisen wären (53, 54)? Die Questionnaires scheinen in mehrere Sprachen und bei unterschiedlichen Krankheiten und auch in der Hämophilie validiert zu sein. Auch gemäß der von IQWiG im Methodenpapier zitierten FDA-guidance für PRO Development (44) scheinen diese Validierungsstudien nicht abzuweichen und von EMA und der FDA akzeptiert zu werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der WPAI-CIQ:HS sollte nicht nur ergänzend, sondern vollständig für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Darüber hinaus wäre eine Spezifizierung durch den G-BA wünschenswert, welche Art von Überprüfung von Gütekriterien für den WPAI-CIQ:HS noch zusätzlich zu den bereits publizierten Validierungsstudien durchgeführt werden hätten müssen, die über die von EMA und FDA akzeptierten Gütekriterien hinaus gehen würden.</p>	
<p>G-BA - S. 30</p>	<p><b>Separate Darstellung ab Tag der ValRox Injektion bis 4 Wochen mit Prophylaxe</b></p> <p><i>„Einschätzung der statistischen Auswertungen: Analysezeiträume: Anders als in der Studie BMN 270-301 liegen in der Fachinformation keine Vorgaben zu einer obligatorischen temporären Fortsetzung einer bestehenden FVIII-Prophylaxe nach ValRox- Infusion vor [5]. Analysen zum gesamten Nachbeobachtungszeitraum ab der ValRox-Infusion wären wünschenswert.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es bleibt unklar, weshalb bei einer langwirksamen Gentherapie die statistische aggregierte Auswertung zu allen Endpunkten für die komplette Zeit ab dem ersten Tag nach Gentherapieapplikation so entscheidend für die Bestimmung des Zusatznutzen wäre, wenn gleichzeitig die Ergebnisse für die Zeit</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ab erstem Tag bis 4 Wochen und danach die weitere Zeit separat im Dossier bereits dargestellt wurden? Es ist ja so, dass gerade in den ersten 4 Wochen die gentherapierten Patienten noch weiterhin FVIII-Prophylaxe erhalten und damit nicht mit der Zeit danach in eine Auswertung gegeben werden können. Zudem muss die GTx erst ankommen in den Hepatozyten und die Expression hochgefahren werden. Das heißt, man hat potentiell eine Überlagerung der Effekte von GTx und Prophylaxe in diesen ersten 4 Wochen. Gerade bei einer langwirksamen Gentherapie besteht das Interesse daran die Dauer der Wirksamkeit über längere Zeit hinaus zu bestimmen als nur den Zusatznutzen für das komplette Zeit direkt nach der Gentherapieapplikation zu bestimmen. Zudem sind die Daten für die 4 Wochen nach Applikation von ValRox versus mehr als 4 Wochen ValRox eindeutig berechnet worden und geben einen besseren Aufschluss darüber, z.B. wie viele Blutungen direkt nach Applikation von ValRox genauso wie mehr als 4 Wochen nach ValRox auftreten., ohne dass die Ergebnisse durch weitere FVIII Prophylaxe-Gabe verwässert wären.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA S. 31	<p><b>Saisonale Unterschiede von Blutungsereignissen marginal</b></p> <p><i>„Blutungsereignisse: [...]Die Eignung dieses Vorgehens [Annualisierung] mit fehlenden Werten (bei früherem Beobachtungsende) setzt die Annahme voraus, dass die endpunktspezifischen Blutungsereignisse durchgehend eine gleichbleibende oder hinreichend ähnliche Auftretenswahrscheinlichkeit bzw. -häufigkeit aufweisen und unabhängig von der Beobachtungszeit sind“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das Vorgehen bei der Annualisierung von Blutungen ist durch Zulassungsbehörden etabliert. Außerdem wurde von einer ausreichend großen Zahl von Patienten nach <i>ValRox</i>-Gabe in der Hauptstudie die Blutungsrate bis zum Datenschnitt bestimmt und die Patienten zu unterschiedlichen Jahreszeiten rekrutiert, so dass dieses angesprochene Phänomen der künstlichen Annualisierung und von evtl. saisonalen Unterschieden kaum Gewicht haben würde. Für manche Endpunkte wurden zu bestimmten Datenschnitten auch andere statistische Auswertungsmethoden im Sinne von Sensitivitätsanalysen angewandt, die hier berücksichtigt werden könnten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu Blutungsereignissen wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse für die gesamte Studienperiode, d. h. ab Valoctocogen Roxaparovec-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 Roxaparovec-Gabe patientenrelevant sind.</p> <p>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.</p> <p>Circa 31 % der Patienten hatten keine Blutung nach der Gabe von Valoctocogen Roxaparovec, bei ca. 71 % trat keine Gelenkblutung und bei 94 % keine Blutung im Zielgelenk auf. Bei 59 % der Patienten</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Auswertungen zu Blutungsraten sollten in der Nutzenbewertung und damit der Hauptergebnistabelle Berücksichtigung finden, auch wenn es nur die deskriptiven Ergebnisdarstellungen, annualisierten Raten und Ereigniszeitanalysen alleine wären. Sensitivitätsanalysen mit anderen statistischen Modellen (z.B. negative Binomialverteilung, zero-inflated negative Binomialmodelle) könnten ergänzend dargestellt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
G-BA, S. 31	<p><b>Lead-In Studie relevanter als Vergleich als 4 Wochen Prophylaxe-Phase nach ValRox Injektion</b></p> <p><i>„Der FVIII-Prophylaxe-Zeitraum soll 4 Wochen nach der ValRox-Infusion enden, d. h. zum vom pU antizipierten Wirkeintritt von ValRox. Dieser Zeitraum wird als zu kurz angesehen, um anhand einer Extrapolation der Daten auf 1 Jahr verlässliche Ergebnisse liefern zu können, als auch scheint die Annahme einer gleichbleibenden Auftretenswahrscheinlichkeit von Blutungsereignissen nicht sichergestellt. Demnach werden für den Zeitraum der Prophylaxe keine AR dargestellt. Für den Analysezeitraum Post-Prophylaxe erfolgt eine Darstellung der AR.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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).</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist die Intention des ursprünglichen Studiendesign gewesen, die Daten der Hauptphase nach ValRox-Injektion mit den Daten aus der Lead-In Phase zu vergleichen. Der Vergleich von Prophylaxe-Injektionen in den ersten 4 Wochen nach ValRox-Injektion war als Vergleichsgruppe nie intendiert und ist tatsächlich zu kurz. Die Vorstellung, dass die Lead-In Studie weniger valide Informationen zu Blutungsraten oder anderen Endpunkten liefern würde als die interventionelle Hauptphase ist unangemessen, da die Patienten und Ärzte dieselben Erhebungsinstrumente in der Lead-In wie in der Hauptphase ausfüllen mussten und hier nicht anders vorgehen konnten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergebnisse aus der Lead-In Studie sollten im Vergleich zur Hauptstudie in der zusammenfassenden Haupttabelle der Nutzenbewertung für alle Endpunkte komplett dargestellt werden. Die Informationen zu den Blutungsraten und anderen Endpunkten aus der Lead-In Studie sind wichtige intraindividuelle Informationen, die bei der Bestimmung des Zusatznutzens nicht vernachlässigt werden sollten.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA, S. 31	<p><b>Vergleichende Evidenz ist mit Lead-In vorhanden</b></p> <p><i>„Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene</i> <i>Da es sich bei der Studie BMN 270-301 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es ist nicht korrekt, das Studiendesign so darzustellen, als ob es überhaupt keine Kontrollgruppe gegeben hätte. Die Lead-In-Phase ist eindeutig eine intra-individuelle Vergleichsgruppe „Standard FVIII Prophylaxe“. Im Vergleich zu anderen Orphan-Disease Studien wurde hier für eine aufwändigere Studie mit Pre-Post Vergleich das gleiche Maß wie für eine komplett nicht-vergleichende Studie bei anderen Orphans angelegt. Das ist in diesem Sinne nicht verhältnismäßig, da es sich hier um eine seltene Erkrankung handelt, bei der die Rekrutierung besonders bei einer Gentherapie-Studie äußerst aufwändig und über mehrere Jahre bis sogar ein Jahrzehnt gehen würde. Wenn alle Hämophilie-Studien eine noch aufwändigere Rekrutierung für eine RCT durchführen müssten, gäbe es entweder über Jahrzehnte oder evtl. sogar gar keinen medizinischen Fortschritt</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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).</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Hämophilie-Gentherapien mehr, da Patienten für solchen Studien nicht realistisch rekrutiert werden könnten(1).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Die Ergebnisse der Lead-In Studie sollte mit allen Endpunkten als Vergleichsgruppe für die Nutzenbewertung und die Bestimmung der Ausprägung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	
G-BA – S. 32	<p><b>Dokumentationspraxis in Lead-In Studie vs. Hauptstudie ähnlich</b></p> <p><i>„Indirekte Vergleiche: Intra-individueller Vergleich (Vorher-Nachher Vergleich): Intra-individuelle Vergleiche gehen aufgrund potentieller zeitbedingter und saisonaler Schwankungen von Effektmotifikatoren bei den Patienten i. d. R. mit einem hohen Verzerrungspotential einher, da diese etwaigen Schwankungen nicht durch ein Parallelgruppendesign kontrolliert werden. Im Rahmen der Studie BMN 270-301 wurde ein Vorher-Nachher-Vergleich hinsichtlich Blutungsereignissen und dem Verbrauch von FVIII-Ersatztherapien unter FVIII-Prophylaxe („vorher“) und nach der ValRox-Infusion („nachher“) anhand von AR geplant. Der Vorher- Nachher-Vergleich wird nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Maßgeblich hierfür sind ungleiche Erhebungsbedingungen zwischen vorher erhobenen Daten im</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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).</p> <p>Der vorgelegte Vorher-Nachher-Vergleich ist mit erheblichen methodischen Limitationen behaftet.</p> <p>Insgesamt wird der Vorher-Nachher-Vergleich nicht als ausreichend valide eingestuft und kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Vergleich zu den in der Interventionsstudie BMN 270-301 erhobenen Daten. [...]“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Es bleibt unklar, warum saisonale Schwankungen hier als Begründung angeführt werden, dass ein Prä-Post-Vergleich nicht für die deutsche Nutzenbewertung herangezogen werden könnte. Die Patienten wurden nicht alle in der gleichen Jahreszeit, d.h. nicht zum gleichen Zeitpunkt rekrutiert; die Jahreszeiten gleichen sich in der Gesamtheit aller Patienten inter- und intraindividuell damit wieder aus. Zudem ist bekannt, dass sich die Blutungsraten von Patienten auf dauerhafter Prophylaxe nicht von einem Jahr auf das andere oder einer Jahreszeit auf die andere gravierend und schon gar nicht statistisch signifikant ändern (10). Die deskriptiv festzustellenden Unterschiede von Patienten mit dauerhafter Prophylaxe befinden sich in einem Rahmen, in dem man nicht davon sprechen kann, dass von einem Monat oder Jahr zum nächsten statistisch signifikante, bedeutsame Unterschiede existieren würden. Die Blutungsraten von Studienteilnehmern einer mind. drei jahrelangen interventionellen Studien auf Prophylaxe blieben im Vergleich zu 1-jahres-Daten über mehrere Jahre konsistent (7-9, 55). Die statistisch signifikanten Unterschiede zeigen sich nur gegenüber reinen On-Demand behandelten Patienten. Zudem ist es</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wahrscheinlicher, dass in einem kürzeren Zeitraum von 6 Monaten mehr Patienten mit 0 Blutungen und sich damit ein niedriger Median oder Mittelwert von annualisierten Blutungsraten ergeben würde als in einem 1-Jahreszeitraum. Die Lead-In Patienten wären damit eigentlich sogar noch eher in einem Vorteil, um viele Patienten mit 0 Blutungen aufzuweisen. Trotzdem ließ sich eine deutliche „dramatische“ Reduktion von Blutungen im Durchschnitt im Pre-Post-Vergleich nachweisen, besonders bei Patienten mit hohen Blutungsraten auf vorausgegangener Prophylaxe(6, 56).</p> <p>Zudem bleibt unklar was mit „ungleichen Erhebungsbedingungen“ gemeint sein könnte. Könnte dies spezifiziert werden? Bei Hämophiliestudien ist es sehr wahrscheinlich, dass sowohl im nicht-interventionellen als auch interventionellen Setting Studienteilnehmer auf ähnliche Weise dieselben Fragebögen und patienten-berichteten Erhebungsinstrumente, wie z.B. die gleichen Substitutionstagebücher ausfüllen. Sowohl für die Lead-In Studie als auch Main-Trial-Phase wurden die gleichen Erhebungsinstrumente und Instruktionen und Schulungen verwendet(6, 56). Die Erklärung auf S. 32 führt eine Mischung von retrospektiven und prospektiven Daten an, jedoch hätten zumindest die Mehrheit der prospektiven Daten berücksichtigt werden können. Die Frage, ob „die gleichen Bedingungen für</p>	



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>einen adäquaten Einsatz einer Prophylaxe/Therapie vor der Interventionsstudie im Vergleich zur Beobachtungszeit nach Studienbeginn vorliegen“ (S. 32) könnte mit einem Blick in die Publikationen oder Studienprotokolle oder Anfrage bei Zulassungsbehörde oder pU geklärt werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bei einer Zulassungsstudie Studienteilnehmer der Lead-In Phase ihre Erhebungsinstrumente anders benutzen als in der Hauptphase. Ob ein Selektionsbias bei den Patienten aufgetreten ist, die schließlich in der Hauptstudie therapiert wurden, könnte problemlos mit dem Vergleich der Daten der restlichen Patienten aus der Lead-In Phase und Screeningphase überprüft werden. Die Erhebung von PRO zu Baseline, d.h. vor der ValRox Injektion, reicht aus, um den Vorher-Nachher-Vergleich valide durchzuführen. Sicherheitsdaten aus der prospektiven Lead-In Phase können schon für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung</b></p> <p>Der Prä-Post Vergleich sollte für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in der Nutzenbewertung; d.h. der Bestimmung der Ausprägung des Zusatznutzens herangezogen werden. Nur die Angaben dieser wichtigen Informationen, wie viele Patienten vor der Gentherapie unter der Kontrolle welche Ergebnisse aufwiesen, ermöglicht das volle Verständnis des</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzens einer Gentherapie gegenüber der zVT für einen Hämophiliepatienten. Werden diese Informationen vernachlässigt, wird ein falsches Verständnis zur Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie vermittelt.	
G-BA S. 33	<p><b>„Indirekte Vergleiche mit externen Kontrollen</b></p> <p><i>In Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung beschreibt der pU einen indirekten Vergleich, bei dem die Rollover-Population der Studie BMN 270-301 mit jenen Patienten, die aus BMN 270- 901 nicht in die pivotalen Studie aufgenommen wurden, hinsichtlich der Blutungsereignisse verglichen werden [17]. In einem weiteren indirekten Vergleich wird gemäß pU auf aggregierter Ebene eine Analysepopulation (modifizierte ITT) der pivotalen Studie mit den Ausgangsmerkmalen der HAVEN 3-Gruppe D verglichen.</i></p> <p><i>Die beiden vom pU beschriebenen indirekten Vergleiche werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da nicht ausreichend Informationen vorliegen, um eine adäquate methodische Bewertung im Rahmen einer Nutzenbewertung zu ermöglichen. Bei den vom pU im Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten Beschreibungen der indirekten Vergleiche fehlen grundlegende Informationen, u. a. zu Ein- und Ausschlusskriterien, Patientenfluss, Vergleichbarkeit der Studienpopulation hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika, Endpunkt-Operationalisierungen, Confounder-Auswahl sowie der angewendeten statistischen</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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).</p> <p>Die beiden indirekten Vergleich werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da nicht ausreichend Informationen vorliegen, um eine methodische Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung durchzuführen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Methodik. Zudem konnten keine Unterlagen in Form eines Studienprotokolls, SAP und/oder Ergebnisberichts identifiziert werden, die eine methodische Bewertung ermöglichen würden.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Jeglicher Versuch mit indirekten, interindividuellen Vergleichen aus externen Kontrollen (ITC mit ECA) einen ähnlichen Vergleich wie mit den intraindividuellen Vergleichen eines Prä-Post Vergleichs oder einer RCT herzustellen, ist sehr herausfordernd. Zulassungsbehörden bevorzugen methodisch daher eher den intra-individuellen Pre-Post Vergleich(1). Diese Ergebnisse sollten trotzdem auch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt werden. Sie geben generell Aufschluss darüber, wie sich Prophylaxepatienten in anderen Studien verhielten und welche Patientencharakteristika diese aufwiesen, und können daher als Verifizierung der Lead-In Studiendaten gelten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen mit externen Kontrollen sollten ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt werden. da sie wichtige Informationen vermitteln, wie die Ergebnisse in anderen Prophylaxe-Studien im Vergleich zur Lead-In Studie ausfielen.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA . S. 56	<p>„Anforderung an eine <b>qualitätsgesicherte Anwendung</b>: Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.“</p> <p><b>Anmerkung:</b> Es bleibt hier unerwähnt, dass die qualitätssichernden Maßnahmen für Hämophilie-Gentherapien sich laut G-BA Webseite derzeit in der Abstimmung <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/5483/">https://www.g-ba.de/beschluesse/5483/</a> befinden(29, 30).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderungen:</b> Aufgrund der Tatsache, dass sich die qualitätssicherenden Maßnahmen für Hämophilie-Gentherapien derzeit in der Entwicklung befinden (29, 30), sollte ein Vermerk dazu an dieser Stelle gemacht werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. U.S. Department of Health and Human Services: Food and Drug Administration (FDA): Center for Biologics Evaluation and Research. Human Gene Therapy for Hemophilia: Guidance for Industry. [ WWW]. WWW: FDA; 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/media/113799/download>].
2. Food, Drug A. Framework for FDA's Real-World Evidence Program 2018 19.11.2021. Available from: [https://urldefense.com/v3/https://www.fda.gov/media/120060/download ;!!H9nueQsQ!\\_yLdnfYfltOxBmFdNbzOdabrUKEvk8Bdx2hyplK1nULVQwatX0Te8jh-M5G3LXSrwp9sTQOQz5VWQI7fCPwoKrwSor1TJHhI7Q1DZQ\\$](https://urldefense.com/v3/https://www.fda.gov/media/120060/download).
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. 2018 [updated 29.10.2022. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf)].
4. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. 2015 [updated 29.10.2022. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-ix-products-revision-1_en.pdf)].
5. EMA European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. [ www]. WWW: EMA European Medicince Agency, ; 2006 [updated 27.07.2006. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf)].
6. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, et al. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. New England Journal of Medicine. 2022;386(11):1013-25.
7. Manco-Johnson M, Kempton C, Reding M, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L, et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11(6):1119-27.
8. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. New England Journal of Medicine. 2007;357(6):535-44.
9. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2017;15(11):2115-24.

10. Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia*. 2011;17(3):433-8.
11. Collins PW, Blanchette V, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(3):413-20.
12. Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, et al. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. *Haemophilia*. 2016;22(4):514-20.
13. Pasi KJ, Laffan M, Rangarajan S, Robinson TM, Mitchell N, Lester W, et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2021;27(6):947-56.
14. Paul Ehrlich Institut (PEI). Deutsches Haemophilie Register (DHR). [webpage]. WWW: PEI; 2022 [Available from: [https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms\\_tabcounter=3](https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=3)].
15. Paul Ehrlich Institut (PEI). DHR Jahresbericht 2020. [webpage]. 2022 [updated 22.10.2022. Available from: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilie-register/dhr-jahresbericht-2020.pdf?blob=publicationFile&v=3>].
16. EMA European Medicines Agency. Roctavian. Valoctocogene roxaparvovec. Product Information. EPAR. Risk Management Plan (RMP) etc. 2022 [updated 22.10.2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian-0>].
17. Clinicaltrials.gov. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients (BMN 270-301) (BMN 270-301). [WWW]. WWW: clinicaltrials.gov; 2022 [updated 23.12.2022 02.01.2023]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03370913?term=valoctocogene&draw=2&rank=4>.
18. Fischer K, Lewandowski D, Marijke Van Den Berg H, Janssen M. Validity of assessing inhibitor development in haemophilia PUPs using registry data: the EUHASS project. *Haemophilia*. 2012;18(3):e241-e6.
19. Volkers P, Hanschmann KM, Calvez T, Chambost H, Collins PW, Demiguel V, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: combined analysis of three studies. *Haemophilia*. 2019;25(3):398-407.
20. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet B, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(23):3398-408.

21. Astermark J, Ay C, Carvalho M, D'Oiron R, De Moerloose P, Dolan G, et al. New Inhibitors in the Ageing Population: A Retrospective, Observational, Cohort Study of New Inhibitors in Older People with Hemophilia. *Thrombosis and haemostasis*. 2022;122(06):905-12.
22. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. *Thrombosis and haemostasis*. 2015;113(05):968-75.
23. Collins PW, Palmer BP, Chalmers EA, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(23):3389-97.
24. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, Elalfy M, El-Beshlawy A, Ramanan MV, et al. Source of factor VIII replacement (plasmatic or recombinant) and incidence of inhibitory alloantibodies in previously untreated patients with severe hemophilia A: the multicenter randomized SIPPET study. *Blood*. 2015;126(23):5.
25. Klamroth R, Hayes G, Andreeva T, Gregg K, Suzuki T, Mitha IH, et al. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Human gene therapy*. 2022;33(7-8):432-41.
26. European Medicines Agency (EMA) PRACP. PRAC concludes there is no clear and consistent evidence of a difference in inhibitor development between classes of factor VIII medicines. [ webpage]. WWW2017 [updated 22.10.2022. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/factor-viii-article-31-referral-prac-concludes-there-no-clear-consistent-evidence-difference\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/factor-viii-article-31-referral-prac-concludes-there-no-clear-consistent-evidence-difference_en.pdf).
27. Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke J-P, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35(12):2079-87.
28. Interessengemeinschaft Haemophiler e.V. IGH-Umfrage zur Genterapie bei Haemophilie [ webpage]. www2020 [updated 23.10.2023. Available from: <https://www.igh.info/nachrichten/aktuelles/aktuelles/2020/erginisse-unserer-umfrage-zur-genterapie.html>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Qualitätsgesicherte Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP), [webpage]. 2022 [Available from: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/atmp-gs/>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Einleitung eines Beratungsverfahrens. ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie - Genterapien bei Hämophilie [webpage]. 2022 [Available from: <https://www.g-ba.de/beschluesse/5483/>.
31. Kuijlaars IA, van der Net J, Buckner TW, Kempton CL, Schutgens RE, Fischer K. Shortening the Haemophilia Activities List (HAL) from 42 items to 18 items. *Haemophilia*. 2021;27(6):1062-70.

32. Ramos AA, Wolff ÁL, Lorenzato CS, Pacheco LR, Zonta MB, Valderramas S. Translation, validation and reliability of the functional capacity questionnaire Haemophilia Activities List for haemophilia patients in Brazil. *Haemophilia*. 2019;25(4):e231-e9.
33. Van Genderen F, Westers P, Heijnen L, De Kleijn P, Van Den Berg H, Helders P, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
34. Van Genderen F, Van Meeteren N, Van der Bom J, Heijnen L, De Kleijn P, Van den Berg H, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-71.
35. Kuijlaars IA, van Emst M, van der Net J, Timmer MA, Fischer K. Assessing the test–retest reliability and smallest detectable change of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2021;27(1):108-12.
36. Germini F, Debono VB, Page D, Zuk V, Kucher A, Cotoi C, et al. User-Centered Development and Testing of the Online Patient-Reported Outcomes, Burdens, and Experiences (PROBE) Survey and the myPROBE App and Integration With the Canadian Bleeding Disorder Registry: Mixed Methods Study. *JMIR human factors*. 2022;9(1):e30797.
37. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Noone D, et al. Test-retest properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire and its constituent domains. *Haemophilia*. 2019;25(1):75-83.
38. Chai-Adisaksopha C, Skinner M, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Noone D, et al. Sexual Health in Patients with Hemophilia; The Insights from the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) Study. *Blood*. 2017;130:2141.
39. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Noone D, et al. Psychometric properties of the patient reported outcomes, burdens and experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ open*. 2018;8(8):e021900.
40. Pastarnak<sup>1</sup> A, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, Frick N, Nichol M, Noone D, et al., editors. The PROBE Data Dashboard—A new tool for real-time data visualization and analysis of patient reported outcomes. *HAEMOPHILIA*; 2018: WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
41. Chai-Adisaksopha C. THE PATIENT REPORTED OUTCOMES, BURDENS AND EXPERIENCES (PROBE) STUDY 2018.
42. Skinner M, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, Frick N, Nichol M, Noone D, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) Project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. Pilot and feasibility studies. 2018;4(1):1-10.



43. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Noone D, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. *Haemophilia*. 2019;25(3):365-72.
44. Food, Administration D. Patient reported outcome measures: use in medical product development to support labelling claims. Washington DC. 2009.
45. Petrini P. Identifying and overcoming barriers to prophylaxis in the management of haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13:16-22.
46. Blanchette VS, Srivastava A, editors. Definitions in hemophilia: resolved and unresolved issues. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2015: Thieme Medical Publishers.
47. Blanchette V, Key N, Ljung L, Manco-Johnson M, Van Den Berg H, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. 2014;12(11):1935-9.
48. White GCI, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. *Thrombosis and haemostasis*. 2001;85(03):560-.
49. Den Uijl IE, Mauser Bunschoten EP, Rosendaal G, Schutgens RE, Biesma DH, Grobbee DE, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*. 2011;17(6):849-53.
50. Biggs R, Macfarlane R. Haemophilia and related conditions: a survey of 187 cases. *British journal of haematology*. 1958;4(1):1-27.
51. Peyvandi F, Oldenburg J, Friedman K. A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14(2):248-61.
52. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Hämostaseologie*. 2010;30(04):207-11.
53. Reilly MC, Zbrozek AS, Duker EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*. 1993;4(5):353-65.
54. Reilly MC, Tanner A, Meltzer EO. Work, classroom and activity impairment instruments. *Clinical drug investigation*. 1996;11(5):278-88.
55. Warren BB, Thornhill D, Stein J, Fadell M, Ingram JD, Funk S, et al. Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study. *Blood advances*. 2020;4(11):2451-9.

56. Kenet G, Chen Y-C, Lowe G, Percy C, Tran H, von Drygalski A, et al. Real-world rates of bleeding, factor viii use, and quality of life in individuals with severe haemophilia a receiving prophylaxis in a prospective, noninterventional study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5959.-

## 5.9 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	5. Januar 2023
Stellungnahme zu	Valoctogene roxaparvovec (Roctavian)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung für Valoctocogene roxaparvovec (Roctavian) von BioMarin International Ltd. veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug ist zugelassen zur Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patient:innen ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). In seiner Nutzenbewertung zieht der G-BA die pivotale Zulassungsstudie heran. Er verzichtet jedoch auf eine Berücksichtigung einer weiteren Studie aufgrund der zu geringen Größe der Population mit zulassungskonformer Dosierung. Zudem zieht der G-BA bei der Bewertung eine Beobachtungsstudie zur externen Kontrolle nicht heran, da diese für einen Vergleich ungeeignet sei. Die Ergebnisse der herangezogenen Studie werden in der Zusammenfassung der Nutzenbewertung deskriptiv dargestellt, wobei der primäre Endpunkt „Faktor VIII-Aktivität“ lediglich ergänzend im Anhang dargestellt wird. Begründet wird dies damit, dass der Endpunkt bei dieser Nutzenbewertung nicht als Surrogat für einen patient:innenrelevanten Endpunkt herangezogen werden könne und zudem die Validität unter Berücksichtigung der Intervention (einer Gentherapie) unklar erscheine. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und sieht vor allem den patientenrelevanten Nutzen in der Reduktion der Rate der erforderlichen FVIII-Infusionen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Relevante Teile der Zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (Blutungsereignisse, Faktor VIII-Aktivität) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nicht-Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu den Fragebögen Hämophilie-Aktivitäten-Liste (HAL) und Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet. Der Fragebogen HAL wurde bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt. Der PROBE-Fragebogen wurde im Amendment aufgrund methodischer Unklarheiten und einer darauf basierenden fehlenden Interpretierbarkeit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Informationen zu Blutungsereignissen wurden in einem Amendment durch den G-BA bewertet und bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

**5.10 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)**

Datum	12. Januar 2023
Stellungnahme zu	Valoctocogen Roxaparvovec / Roctavian
Stellungnahme von	<i>DGHO, GTH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian®) ist ein weiteres Verfahren zur frühen Nutzenbewertung eines neuen Arzneimittels oder einer neuen Indikation in der Therapie und Prophylaxe von Patienten mit Hämophilie A, gleichzeitig das erste Präparat zur Gentherapie. Valoctocogen Roxaparvovec ist zugelassen zur Therapie der schweren Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5). Der G-BA hat den Bericht selbst erstellt. Indikationen und Vorschläge des pharmazeutischen Unternehmers zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Valoctocogen Roxaparvovec</b></p> <table border="1" data-bbox="165 967 943 1238"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subgruppen	ZVT	pU		G-BA		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	-	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen			ZVT	pU		G-BA											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
keine	-	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	-												



Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Valoctocogen Roxaparvovec ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Gentherapie der Hämophilie A. Aufgrund des Status eines Arzneimittels für seltene Leiden wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung wird der Einsatz gegenüber einer Fortsetzung der prophylaktischen und therapeutischen Gabe von FVIII-Präparaten oder Emicizumab erfolgen.</li><li>• Grundlage der Zulassung war eine nicht-randomisierte Studie mit 132 für die frühe Nutzenbewertung ausgewerteten Teilnehmern. Hierbei wurden Blutungsereignisse, Faktorspiegel, Faktorenverbrauch und Angaben zur Lebensqualität prospektiv erfasst und intraindividuell mit einem Zeitraum vor Therapie verglichen.</li><li>• Die einmalige Gabe von Valoctocogen Roxaparvovec führte zur nachhaltigen Erhöhung der FVIII-Konzentration, zur signifikanten Senkung der annualisierten Blutungsrate und zur Steigerung der Lebensqualität.</li><li>• Nebenwirkungen sind häufig und werden vor allem durch eine Reaktion der Leber auf den hepatotropen, adenoviralen Vektor verursacht. Bei 79,1% der Patienten wurden Glukokortikoide zum Nebenwirkungsmanagement eingesetzt.</li><li>• Ergebnisse der Phase-I/II-Studie (270-201) liefern Langzeitdaten (bis zu 6 Jahren) zu patientenrelevanten Endpunkten, einschließlich Blutungsergebnissen, FVIII-Werten und gesundheitsbezogener Lebensqualität.</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Valoctocogen Roxaparvovec ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Genthherapie der Hämophilie A. Aufgrund des Status eines Arzneimittels für seltene Leiden wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der Versorgung wird der Einsatz gegenüber einer Fortsetzung der prophylaktischen und therapeutischen Gabe von Halbwertszeit-verlängerten FVIII-Präparaten oder Emicizumab erfolgen.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1].</p> <p>Für das Jahr 2019 waren mit Stand vom 1. Juli 2020 bisher 3.397 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet worden [2]. Ein Rückgang der Patientenzahlen gegenüber dem Vorjahr war auf ein zögerliches Meldeverhalten zurückgeführt worden. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 61%. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Ohne Therapie sind auch lebensbedrohliche Blutungen intrazerebral und in kritischen Organen möglich.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte, rekombinante FVIII-Präparate und der monoklonale Antikörper Emicizumab zur Verfügung. Bei Plasma-basierten FVIII-Präparaten gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von <math>\geq 90\%</math> zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Mit der prophylaktischen Faktor VIII-Gabe in einer individuell angepassten Dosis sind heute Blutungsraten von einer Blutung/Jahr oder weniger realisierbar.</p> <p>In den letzten Jahren wurden in Deutschland verschiedene FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit eingeführt. Die chemischen Modifikationen sind unterschiedlich. Dazu gehören Pegylierung, einkettiges Polypeptid oder Fusion mit einem Fc-Fragment von humanen Immunglobulin. Eine weitere Innovation war die Einführung von Emicizumab [5-8]. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Durch Emicizumab ist auch eine subkutane Applikation im Unterschied zur bisher sonst erforderlichen, intravenösen Applikation der Therapeutika möglich.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Durch die neuen Präparate kann das Prophylaxe-Intervall auf bis zu 1 Woche bei intravenöser Gabe halbwertszeitverlängerter Faktor VIII-Präparate und auf bis zu 4 Wochen bei subkutaner Gabe von Emicizumab verlängert werden.</p> <p>Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [9-11]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%.</p> <p>Im Juni 2022 wurde Valoctocogen Roxaparvovec von der EMA für die EU zugelassen. Bei Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um ein Gentherapie-Produkt auf Basis eines rekombinanten, replikationsinkompetenten, hepatotropen AAV-Vektors des Serotyp 5, der zur Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A entwickelt wurde. Mittels dieses Vektors wird das gewünschte Gen, in diesem Fall eine funktionstüchtige Kopie des FVIII-Gens in die Zelle eingebracht.</p> <p><b>Tabelle 3: Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec</b></p> <table border="1" data-bbox="165 1023 1153 1399"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Risikogruppe</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>Faktor VIII Aktivität<sup>2</sup></th> <th>ABR<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BMN-270 [12]</td> <td>schwere Hämophilie</td> <td>132</td> <td>vor Therapie</td> <td>Nach 52 Wochen</td> <td>1 vs 42,9<sup>3</sup> p &lt;</td> <td>2,04 vs 0<sup>3</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Risikogruppe	N <sup>1</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	Faktor VIII Aktivität <sup>2</sup>	ABR <sup>2</sup>	BMN-270 [12]	schwere Hämophilie	132	vor Therapie	Nach 52 Wochen	1 vs 42,9 <sup>3</sup> p <	2,04 vs 0 <sup>3</sup>	
Studie	Risikogruppe	N <sup>1</sup>	Kontrolle	Neue Therapie	Faktor VIII Aktivität <sup>2</sup>	ABR <sup>2</sup>									
BMN-270 [12]	schwere Hämophilie	132	vor Therapie	Nach 52 Wochen	1 vs 42,9 <sup>3</sup> p <	2,04 vs 0 <sup>3</sup>									

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	– keine inhibitorischen Antikörper				<b>0,001</b>	<b>p &lt; 0,001</b>	
	– keine Anti-AAV5 Antikörper						
<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten, <sup>2</sup> mittlere FVIII-Aktivität in IU/dL, Mittelwert; <sup>3</sup> ABR - annualisierte Blutungsrate, Mittelwertedian; <sup>3</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b> ; <sup>4</sup> n. s. - nicht signifikant;							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Valoctocogen Roxaparvovec</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Status von Valoctocogen Roxaparvovec als Arzneimittel für ein seltenes Leiden hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aktueller Standard in der Versorgung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit</li> <li>– Emicizumab</li> </ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis des Dossiers zu Valoctocogen Roxaparvovec ist die internationale, multizentrische Studie BMN-270. Die Studie ist einarmig. Der Vergleich erfolgt intraindividuell. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4]. Die Senkung der Mortalität ist kein sinnvoller, primärer Endpunkt in Studien zur Prophylaxe und Therapie bei Hämophilie-A-Patienten.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p>Die Bundesärztekammer hat die Ziele für Hämophilie-Patienten in ihrer Querschnittsleitlinie spezifiziert [1]. Ziele der Behandlung der Hämophilie A sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die Verhütung von Blutungen</li> <li>- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden</li> <li>- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen</li> </ul>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, GTH

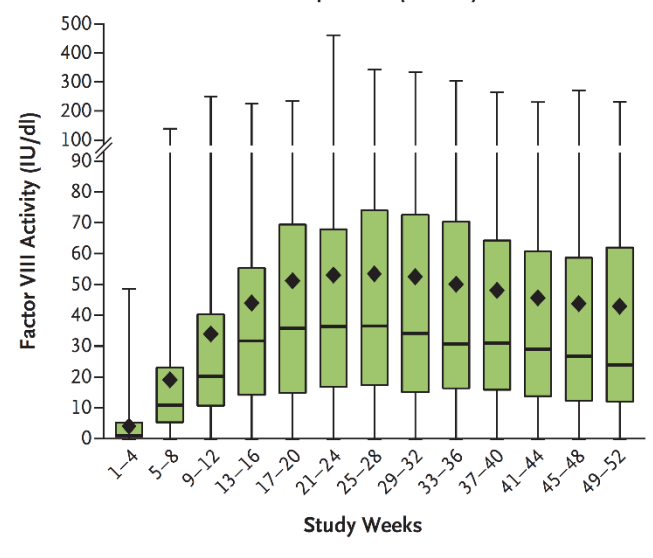
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.</li> </ul>	
	<p><b>4. 3. 2. 1. Blutungsrate</b></p> <p>Die Effektivität von Valoctocogen Roxaparvec in der Prophylaxe, gemessen als annualisierte Blutungsrate (ABR), ist hoch. Der Median der ABR nach 52 Wochen lag bei 0, der Mittelwert bei 0,94.</p>	<p>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.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse für die gesamte Studienperiode, d. h. ab Valoctocogen Roxaparvec-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 Roxaparvec-Gabe patientenrelevant sind.</p> <p>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.</p> <p>Circa 31 % der Patienten hatten keine Blutung nach der Gabe von Valoctocogen Roxaparvec, bei ca. 71 % trat keine Gelenkblutung und bei 94 % keine Blutung im Zielgelenk auf. Bei 59 % der Patienten</p>



Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Faktor VIII-Konzentration</b></p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit schwerer Hämophilie. Die FVIII-Konzentration wurde in der Auswertung auf 1 IU/dL gesetzt. In der mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelten Kohorte stieg der Wert bis zu Woche 20 kontinuierlich an. Danach sinken Mittelwert und Median bis zur Woche 52 etwas ab, siehe Abbildung 1 [12].</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<p><b>A Modified Intention-to-Treat Population (N=132)</b></p>  <table border="1"> <caption>Approximate data from Factor VIII Activity box plot</caption> <thead> <tr> <th>Study Weeks</th> <th>Median (IU/dl)</th> <th>Q1 (IU/dl)</th> <th>Q3 (IU/dl)</th> <th>Min (IU/dl)</th> <th>Max (IU/dl)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1-4</td><td>~2</td><td>~1</td><td>~3</td><td>~0</td><td>~48</td></tr> <tr><td>5-8</td><td>~18</td><td>~8</td><td>~22</td><td>~5</td><td>~100</td></tr> <tr><td>9-12</td><td>~35</td><td>~15</td><td>~40</td><td>~10</td><td>~250</td></tr> <tr><td>13-16</td><td>~45</td><td>~15</td><td>~55</td><td>~10</td><td>~220</td></tr> <tr><td>17-20</td><td>~50</td><td>~15</td><td>~70</td><td>~10</td><td>~220</td></tr> <tr><td>21-24</td><td>~55</td><td>~15</td><td>~68</td><td>~10</td><td>~450</td></tr> <tr><td>25-28</td><td>~55</td><td>~15</td><td>~75</td><td>~10</td><td>~350</td></tr> <tr><td>29-32</td><td>~55</td><td>~15</td><td>~72</td><td>~10</td><td>~350</td></tr> <tr><td>33-36</td><td>~50</td><td>~15</td><td>~70</td><td>~10</td><td>~300</td></tr> <tr><td>37-40</td><td>~48</td><td>~15</td><td>~65</td><td>~10</td><td>~280</td></tr> <tr><td>41-44</td><td>~45</td><td>~15</td><td>~60</td><td>~10</td><td>~220</td></tr> <tr><td>45-48</td><td>~45</td><td>~15</td><td>~58</td><td>~10</td><td>~280</td></tr> <tr><td>49-52</td><td>~45</td><td>~15</td><td>~62</td><td>~10</td><td>~220</td></tr> </tbody> </table>	Study Weeks	Median (IU/dl)	Q1 (IU/dl)	Q3 (IU/dl)	Min (IU/dl)	Max (IU/dl)	1-4	~2	~1	~3	~0	~48	5-8	~18	~8	~22	~5	~100	9-12	~35	~15	~40	~10	~250	13-16	~45	~15	~55	~10	~220	17-20	~50	~15	~70	~10	~220	21-24	~55	~15	~68	~10	~450	25-28	~55	~15	~75	~10	~350	29-32	~55	~15	~72	~10	~350	33-36	~50	~15	~70	~10	~300	37-40	~48	~15	~65	~10	~280	41-44	~45	~15	~60	~10	~220	45-48	~45	~15	~58	~10	~280	49-52	~45	~15	~62	~10	~220	
Study Weeks	Median (IU/dl)	Q1 (IU/dl)	Q3 (IU/dl)	Min (IU/dl)	Max (IU/dl)																																																																																	
1-4	~2	~1	~3	~0	~48																																																																																	
5-8	~18	~8	~22	~5	~100																																																																																	
9-12	~35	~15	~40	~10	~250																																																																																	
13-16	~45	~15	~55	~10	~220																																																																																	
17-20	~50	~15	~70	~10	~220																																																																																	
21-24	~55	~15	~68	~10	~450																																																																																	
25-28	~55	~15	~75	~10	~350																																																																																	
29-32	~55	~15	~72	~10	~350																																																																																	
33-36	~50	~15	~70	~10	~300																																																																																	
37-40	~48	~15	~65	~10	~280																																																																																	
41-44	~45	~15	~60	~10	~220																																																																																	
45-48	~45	~15	~58	~10	~280																																																																																	
49-52	~45	~15	~62	~10	~220																																																																																	
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</b></p> <p>Die Lebensqualität wurde mittels des krankheitsspezifischen Fragebogens Haemo-QoL-A erfasst. Bei der Betrachtung der Ergebnisse fallen hohe Ausgangswerte auf. Sowohl im Gesamtscore als auch in den Einzelauswertungen zur körperlichen Funktionsfähigkeit, zur</p>	<p>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.</p> <p>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-</p>																																																																																				

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rollenfunktion, zu Sorgen, zu emotionalen Auswirkungen als auch zu Bedenken hinsichtlich der Behandlung zeigten sich im Verlauf signifikante, positive Veränderungen gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline). Darüber hinaus wurden weitere Untersuchungen zur Lebensqualität veranlasst unter Verwendung der Liste körperlicher Aktivitäten (HAL) und PROBE (Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences).</p>	<p>Vergleich nicht anerkannt wird, kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p> <p>Die HAL ist ein patientenberichteter Fragebogen, der den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei Erwachsenen misst. Die HAL wurde in der Studie BMN 270-301 eingesetzt.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Bei allen Patienten wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Bei 26,1% traten unerwünschte Ereignisse im Grad 3, bei 1 Patienten im Grad 4 auf. Häufigste Nebenwirkungen waren Erhöhungen der Transaminasen (85,8%). Schwere unerwünschte Ereignisse, die bei <math>\geq 2</math> Patienten auftraten, waren Anstieg der Transaminasen, Diarrhoe, Gastroenteritis und rektale Blutung.</p> <p>Die empfohlene Therapie beim Anstieg der Transaminasen ist der Einsatz von Glukokortikoiden. Diese wurden bei 79,1% der Patienten</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Patienten der Studie BMN 270-301 auf. Bei ca. 31 % der Patienten wurden unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades <math>\geq 3</math> dokumentiert. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei ca. 18 % der Patienten berichtet.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verwendet. Weitere immunsuppressive Therapie war bei 29,1% der Patienten erforderlich.	
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Der Bericht des G-BA ist deskriptiv und enthält keinen Vorschlag für die Festlegung eines Zusatznutzens. In der Diskussion wurden zwar die signifikanten Veränderungen nach Gentherapie hervorgehoben, jedoch auch vor allem das hohe Verzerrungspotential aufgrund des Studiendesigns betont.</p> <p>Darüber hinaus wurden die Ergebnisse der Phase-I/II-Studie (270-201) aufgrund der geringen Stichprobengröße (n=7) nicht berücksichtigt [15]. Die Studie liefert Langzeitdaten (bis zu 6 Jahren) zu patientenrelevanten Endpunkten, einschließlich Blutungsergebnissen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (z. B. anhand des HAEMO-QOL-A-Fragebogens).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>n Blutungsereignis. Die von den Betroffenen bereits bei Baseline als hoch eingestufte Lebensqualität wurde durch die Therapie mit Valoctocogen</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Roxaparvec weiter gesteigert. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p>Die Gentherapie ist der Hoffnungsträger bei Patienten mit Hämophilie A, die seit der Geburt von der prophylaktischen und therapeutischen Gabe von FVIII-Präparaten abhängig sind. Valoctocogen Roxaparvec ist das erste zugelassene Präparat für die Gentherapie. Mindestens 6 weitere Präparate wurden oder werden derzeit in klinischen Studien getestet [13].</p> <p>Valoctocogen Roxaparvec ist hoch wirksam. Es steigert die FVIII-Konzentration nachhaltig und senkt das Blutungsrisiko. Auch nach Stopp der zuvor durchgeführten prophylaktischen Therapie mit einem Faktorkonzentrat zeigt sich eine signifikante Verringerung der jährlichen Blutungsrate, der verwendeten Faktormenge und Anzahl der Faktorgaben [16]. Dies zusammen mit konstantem Nachweis von erhöhten Faktor VIII-Werten führt zu einem Nutzen, der über die Limitationen der bisherigen Therapie mit regelmäßig durchzuführenden intravenösen oder subkutanen Injektionen und hierzu erforderlicher Adhärenz hinausgeht.</p> <p>Aufgrund der bereits sehr niedrigen ABR bei der Vergleichstherapie (Faktorerersatz und Emicizumab) wurde in einem im Jahr 2017 publizierten</p>	<p>Daten der einarmigen Studie BMN 270-301 zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Roxaparvec zur Behandlung der schweren Hämophilie A bei Erwachsenen auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Artikel vorgeschlagen, als primären Outcome-Parameter bei der Genterapie die gemessene Aktivität des Transgens zu betrachten und nicht die ABR [17]. Teilweise untersuchen Studien zur Genterapie daher auch die Faktoraktivität und nicht die ABR als primären Endpunkt.</p> <p>Die von den Betroffenen bereits bei Baseline als hoch eingestufte Lebensqualität wurde durch die Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec weiter gesteigert. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p> <p><u>Zusatznutzen – Vergleichstherapie</u></p> <p>Aufgrund des seltenen Vorkommens der schweren Hämophilie ist es bei der Zulassung von Arzneimitteln zur Therapie der Hämophilie nicht üblich, randomisierte Studien durchzuführen. Der Vergleich erfolgt regelhaft intraindividuell gegenüber dem Ausgangspunkt. Im Rahmen der NIS-Studie 270-902 erfolgte die prospektive Erfassung von Blutungsereignissen und Inanspruchnahme der Substitutionstherapie. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verringerung der ABR, der jährlichen Faktormenge sowie der Anzahl der Faktorsubstitutionen mit verbesserter Lebensqualität.</p>	<p>der AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Optionen für die Postzulassungsphase sind Register zum indirekten Vergleich mit Patienten unter konventioneller Therapie.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Nebenwirkungsrate ist vor allem durch den hier gewählten, adenoviralen, hepatotropen Vektor hoch. Entsprechend ist eine engmaschige Kontrolle zur frühzeitigen, Risiko-adaptierten Intervention mit Glukokortikoiden erforderlich.</p> <p><u>Nachhaltige Wirksamkeit</u></p> <p>Über die Nachbeobachtungszeit zeigte sich zunächst ein kontinuierlicher Anstieg der FVIII-Konzentration, danach ein weitgehend stabiles Plateau mit leichter Tendenz zu einem Abfall. Allerdings lagen die FVIII-Konzentrationen auch nach längerer Nachbeobachtungszeit in einem „sicheren“ Bereich mit ausreichendem Schutz vor Blutungen.</p> <p>Die Nachhaltigkeit sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch auf Nebenwirkungen erfordert eine Nachbeobachtung von vielen Jahren, analog zum Vorgehen bei anderen Ansätzen der Gentherapie [13].</p> <p><u>Qualitätssicherung</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO, GTH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Durchführung der Gentherapie soll qualitätsgesichert erfolgen. Entsprechende Vorgaben wurden von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung publiziert [14].</p> <p>Valoctocogen Roxaparvec ist das erste zugelassene Präparat für die Gentherapie der Hämophilie A, ein Meilenstein in der Betreuung dieser Patienten. Das Präparat ist hoch wirksam und verbessert die Lebensqualität. Die langfristige Bewertung der Rolle von Valoctocogen Roxaparvec erfordert eine längere Nachbeobachtungszeit. Im Vergleich zu anderen, in der Entwicklung befindlichen Präparaten der Gentherapie wird ein besonderes Augenmerk auf die Rate und den Schweregrad von Nebenwirkungen zu richten sein.</p>	



## Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf)
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom Dezember 2022. [https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms\\_tabcounter=3](https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html/?cms_tabcounter=3)
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: 17687129
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1511769](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511769)
6. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1803550](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550)
7. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/355/>
8. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/>
9. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-11-056317](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317)
10. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024)
11. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437)
12. Ozelo M, Mahlangu J, Pasi KJ et al.: Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med 386:1013-1025, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2113708](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113708)

13. Nathwani AC: Gene therapy for hemophilia. Hematology, ASH Education Program, December 2022. <https://ashpublications.org/hematology/article/2022/1/569/493523/Gene-therapy-for-hemophilia>
14. Miesbach W, Oldenburg J, Klamroth R et al.: Gentherapie der Hämophilie: Empfehlung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH). Hämostaseologie Dec 14, 2022. DOI: [10.1055/a-1957-4477](https://doi.org/10.1055/a-1957-4477)
15. Laffan, M., et al. Hemostatic results for up to 6 years following treatment with valoctocogene roxaparvovec, an AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for severe hemophilia A [abstract, ISTH 2022]. 2022 19.07.2022]; Available from: <https://abstracts.isth.org/abstract/hemostatic-results-for-up-to-6-years-following-treatment-with-valoctocogene-roxaparvovec-an-aav5-hfviii-sq-gene-therapy-for-severe-hemophilia-a/>
16. Miesbach W, Klamroth R, Oldenburg J, Tiede A. Gene Therapy for Hemophilia—Opportunities and Risks. Dtsch Arztebl Int. 2022 Dec 16;(Forthcoming):arztebl.m2022.0353. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0353. Epub ahead of print. PMID: 36468250.
17. Pierce GF, Ragni MV, van den Berg HM, Weill A, O'Mahony B, Skinner MW, Pipe SW. Establishing the appropriate primary endpoint in haemophilia gene therapy pivotal studies. Haemophilia. 2017 Sep;23(5):643-644. doi: 10.1111/hae.13313. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28833947.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Valoctocogen Roxaparvovec (D-876)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Januar 2023

von 10:00 Uhr bis 11:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

*Hinweis G-BA Geschäftsstelle:  
Ausführungen in englischer Sprache werden nicht protokolliert.*



**Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioMarin International Limited**:**

Frau Dr. Reichert  
Frau Kruiskamp  
Herr Dr. Sens  
Herr Hawes  
Frau Zweyrohn (Dolmetscher)  
Herr Bentuerk (Dolmetscher)

**Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:**

Herr Prof. Dr. Wörmann

**Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH)**:**

Herr PD Dr. Klamroth  
Herr Prof. Dr. Miesbach  
Herr Prof. Dr. Oldenburg

**Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:**

Frau Dr. Bayer  
Herr Dr. Flacke

**Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:**

Frau Dr. Hellinger  
Frau Dr. Lampert

**Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH**:**

Frau El Hadouchi  
Frau Dr. Caruso

**Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:**

Frau Serdani-Neuhaus  
Frau Biebernack

**Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:**

Frau Dr. Thomsen  
Frau Dr. Bauer

**Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH**:**

Herr PD Dr. Gromer  
Herr Jülich

**Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:**

Frau Dr. Ecke  
Herr Dr. Rauchensteiner

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:  
Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute am Dienstag als Erstes eine Anhörung zu Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung der schweren Hämophilie A. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. Dezember vergangenen Jahres. Wir haben es mit einem Orphan und einer bedingten Zulassung zu tun. Pharmazeutischer Unternehmer ist die Firma BioMarin International Limited.

Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer BioMarin Limited erhalten, weiterhin von Bayer Vital GmbH, CSL Behring GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Swedish Orphan, Takeda, von der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BioMarin müssten anwesend sein Frau Dr. Reichert, Frau Kruiskamp, Herr Dr. Sens, Herr Hawes, als Dolmetscher Frau Zweyrohn und Herr Bentuerk, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Herr PD Dr. Klamroth, Herr Professor Dr. Miesbach und Herr Professor Dr. Oldenburg, für Roche Pharma Frau Dr. Bayer und Herr Dr. Flacke, für Sanofi-Aventis Herr Dr. Dietrich und Frau Dr. Lampert, für Bayer Frau El Hadouchi und Frau Dr. Caruso, für Takeda Frau Serdani-Neuhaus und Frau Biebernick, für Swedish Orphan Frau Dr. Thomsen und Frau Dr. Bauer, für CSL Behring Herr PD Dr. Gromer und Herr Jülich, für Pfizer Frau Dr. Ecke und Herr Dr. Rauchensteiner und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zum Wirkstoff und zum Anwendungsgebiet einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für BioMarin?

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Sens.

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich mich im Namen von BioMarin ganz herzlich für die Einladung zu dieser Anhörung bedanken und die anwesenden Vertreter von BioMarin kurz vorstellen. Mein Name ist Jörg Sens, und ich leite bei BioMarin Deutschland den Geschäftsbereich Hämophilie. Mit mir anwesend sind Frau Dr. Anja Reichert, unsere Leiterin der Medizin, Frau Siri Kruiskamp, die den Bereich Market Access verantwortet, und Herr Charles Hawes, der als Senior Director Market Access das Produkt ROCTAVIAN vonseiten BioMarin International betreut. An dieser Stelle vielen Dank für Ihre Bereitschaft, eine Simultanübersetzung zu ermöglichen.

In der heutigen Anhörung geht es um Valoctocogen roxaparvovec, der ersten zugelassenen Genterapie in der schweren Hämophilie A. Die angeborene Hämophilie A ist eine genetisch bedingte Blutungsneigung aufgrund eines Mangels an Gerinnungsfaktor VIII, die fast ausschließlich Männer betrifft.

Die übergeordneten Ziele der Therapie bestehen darin, Blutungsereignisse zu verhindern, dadurch die Gelenkfunktion und somit die Lebensqualität zu erhalten, das heißt, den Betroffenen die Integration in ein normales soziales Leben zu ermöglichen. So ist es in den Leitlinien der Bundesärztekammer formuliert.

Die Standardtherapie besteht für Patienten mit schwerer Hämophilie in einer lebenslangen prophylaktischen Therapie mit Faktor-VIII-Präparaten oder seit einigen Jahren auch mit dem monoklonalen Antikörper Emicizumab. Bei der Prophylaxe werden die Faktor-VIII-Produkte in der Regel ein- bis dreimal wöchentlich intravenös infundiert, was für die Patienten unter Umständen sehr belastend sein kann. Zudem müssen die entsprechenden Faktorenkonzentrate immer vorrätig gehalten und gegebenenfalls auf Reisen oder im Urlaub mitgeführt werden. Trotz Prophylaxe kommt es bei Patienten mit schwerer Hämophilie in der Regel immer noch zu mehreren Durchbruchblutungen im Jahr mit den entsprechenden Folgekomplikationen, vor allem in den Gelenken, und mit negativem Einfluss auf die Lebensqualität.

Valoctocogen roxaparvovec ist die erste Gentherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A, die keine Hemmkörper oder Antikörper gegen den AAV5-Vektor aufweisen und die in ihrer Historie auch keine Hemmkörper gegen Faktor VIII entwickelt haben.

ROCTAVIAN wurde am 24. August letzten Jahres von der EMA zugelassen, und zwar unter Beibehaltung des Orphan-Drug-Status aufgrund eines potenziell signifikanten Benefits gegenüber dem Therapiestandard, wie die EMA in ihrem Assessmentreport betont. Die Vorteile der Gentherapie mit ROCTAVIAN, die sich aus den Phase-II- und -III-Studien ergeben, sind folgende: Zum einen wurden nach einer einmaligen Infusion kontinuierlich endogene Faktor-VIII-Spiegel erreicht, durch die 96 Prozent der Patienten komplett auf eine prophylaktische Therapie mit Faktor VIII verzichten konnten, was einen erheblichen Gewinn an Freiheit und Unabhängigkeit bedeutet.

Zum Zweiten konnte die Rate an behandlungsbedürftigen Blutungen im intraindividuellen Vorher-Nachher-Vergleich signifikant auf unter eine Blutung im Jahr gesenkt werden, wobei 71 Prozent, fast drei Viertel der Patienten, in dem gesamten Beobachtungszeitraum von zwei Jahren überhaupt keine Blutung mehr hatten, die eine Behandlung mit Faktor VIII erforderte.

Zum Dritten und wahrscheinlich als Folge dieser genannten Ergebnisse verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten signifikant und klinisch relevant.

Die Daten der Phase-III-Studie 270-301, die wir Ihnen im Dossier zur Verfügung gestellt haben, beziehen sich wie gesagt auf einen Erhebungszeitraum von zwei Jahren, sind aber konsistent mit den Daten der Phase-II-Studie 207-201, die die langfristige Wirksamkeit von ROCTAVIAN über mittlerweile sechs Jahre belegt und die von der EMA sowohl für die Zulassung als auch den Orphanstatus als relevant anerkannt und herangezogen wurde und die im Dossier ebenfalls ausgeführt ist.

In beiden Studien war ROCTAVIAN gut verträglich. Erhöhungen von Leberenzymen normalisierten sich im Verlauf bei allen Patienten, und es gab keine behandlungsassoziierten Thromboembolien, Faktor-VIII-Hemmkörper oder Malignitäten.

Zusammenfassend erweist sich ROCTAVIAN als eine sichere und wirksame Therapie in der Hämophilie A, die den Patienten zum ersten Mal eine Chance auf völlige Therapiefreiheit bietet, die Blutungsereignisse weiter reduziert und die Lebensqualität signifikant verbessert und deshalb nach unserer Auffassung einen klaren Zusatznutzen für die Patienten bietet.

Diese Punkte haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme entsprechend dargelegt bzw. ergänzt und untermauert und sind nun auf die weitere Diskussion gespannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sens, für diese Einführung. – Ich habe zunächst zwei, drei Fragen an die Kliniker, bevor wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde eintreten: Welche Patientinnen und Patienten kommen Ihrer Einschätzung nach für die in Rede stehende Gentherapie infrage? Mich würde auch interessieren – Herr Dr. Sens hat es erwähnt, wir haben seit einigen Jahren Emicizumab –, wie man hier

möglicherweise eine Abgrenzung zu den Faktorpräparaten vornehmen kann. Wie ist der Stellenwert in Abgrenzung, und wie erfolgt in der klinischen Praxis die Erhebung von Blutungsereignissen bei Patientinnen und Patienten mit Hämophilie? Können Sie uns dazu aus Ihrer klinischen Sicht einige Punkte sagen?

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Das war eine ganze Reihe von Fragen, beginnen wir mit der letzten: Die Dokumentation ist mittlerweile relativ gut, weil alle Patienten ein Tagebuch führen – bei vielen Patienten ist das mittlerweile elektronisch –, in dem alle Substitutionen und Blutungsereignisse erfasst werden und das im Zentrum gemeinsam ausgewertet wird. Die Patienten, die das noch nicht elektronisch machen, haben ein Papiertagebuch. Das ist durch das Transfusionsgesetz vorgeschrieben und wird von der überwiegenden Anzahl der Patienten sorgfältig geführt, sodass ein Überblick über Blutungsereignisse im Alltag unter der regulären Therapie möglich ist.

Geeignete Patienten für die Gentherapie sind aufgrund der Zulassung erwachsene Patienten über 18 Jahre und Patienten die keine Antikörper gegen den Vektor haben. Wenn man Seroprävalenzstudien anschaut, hat ungefähr ein Drittel der Patienten in Deutschland Antikörper und ist deshalb für die Gentherapie, die jetzt zugelassen ist, nicht geeignet.

Ein zweiter Punkt, der für uns interessant ist, ist, dass die Lebergesundheit eine Rolle spielt. Sie wissen, dass gerade die älteren Patienten zu einem Großteil eine Hepatitis C durchgemacht haben. Weil der Gerinnungsfaktor in der Leberzelle produziert wird, ist darauf zu achten, dass keine höhergradige Leberfibrose vorliegt, um den Erfolg der Gentherapie nicht zu gefährden. – Ich denke, Weiteres ergänzen Herr Oldenburg und Herr Miesbach. Das war erst einmal ein Einstieg.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Oldenburg oder Herr Miesbach, möchten Sie sofort fortfahren? – Ansonsten hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich würde gern Herrn Professor Miesbach und Herrn Wörmann den Vortritt lassen und am Ende nur ergänzen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann Herr Wörmann und anschließend Herr Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Alles, was Herr Klamroth gesagt hat, ist das, was wir in den letzten Monaten zwischen den Fachgesellschaften intensiv besprochen haben. Sie können sich vorstellen, dass das ein großes Thema ist. Es ist ein potenzieller Durchbruch, vielleicht eine neue Ära der Hämophiliebehandlung. Die Diskussionen, die wir haben, beruhen vor allem auf der noch etwas unsicheren Datenbasis, unsicher zum einen, was Endpunkte betrifft. Dazu haben wir, glaube ich, eine etwas andere Meinung, als Sie das vertreten oder der Bericht das sagt. Wir denken, dass die annualisierte Blutungsrate ein valider Endpunkt ist, dass man damit die Wirksamkeit der Therapie gut abschätzen kann.

Der zweite große Punkt ist die Erfassung der Lebensqualität. Das ist gleichzeitig der Übergang zu dem, was wir für die Therapieindikation haben. Die Lebensqualität ist hier intraindividuell erfasst worden, das heißt, vor, unter und nach Therapie und nicht im Vergleich. Dadurch kommt die Unsicherheit herein, die eben angesprochen wurde, dass wir bei den Patienten in der Regel bisher Daten ohne Emicizumab hatten. Das heißt, wir können nicht sicher vergleichend sagen, wie die exakte Lebensqualitätsverbesserung ist. Bei dem, was wir unter der Therapie sehen, ist das überzeugend.

Ich will den Hämophilieexperten nicht vorgreifen, aber der Eindruck ist im Moment, dass die Entscheidung über die Durchführung der Gentherapie wesentlich bei den Patienten und darin liegt, wie sie ihr jetziges Leben empfinden. Dazu kommt – und das ist wieder sehr individuell –, wie Sie mit der bisher noch geringen Unsicherheit umgehen, was vielleicht in zehn Jahren wird, ob es eine erneute Therapie oder irgendwelche Langzeitnebenwirkungen gibt. Das ist im Moment meine Interpretation der Daten.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Miesbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ich kann dem, was Herr Klamroth und Herr Wörmann sagten, nur zustimmen und würde das auch als Durchbruch in der Hämophilietherapie bezeichnen. Ergänzend dazu vielleicht noch, dass es Vorschläge gibt, über die annualisierte Blutungsrate hinaus den Faktorspiegel als relevanten Endpunkt zu nehmen. Hierzu gibt es Publikationen von internationalen Arbeitsgruppen, die das vorgeschlagen haben, was auch gleich Einzug in das Protokoll verschiedener klinischer Studien zur Gentherapie der Hämophilie gefunden hat.

Zu Ihrer Frage der Patienten und Einschlusskriterien: Die sind bekannt; das heißt, erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A, sollte historisch kein Faktor-VIII-Hemmkörper vorgelegen haben, und es werden Antikörper gegen neutralisierende Antikörper gegen AAV vorab ausgeschlossen. Hierzu muss man sagen, die Lebergesundheit, die angesprochen wurde, spielt eine entscheidende Rolle. Hier ist insbesondere vor der Gentherapie die Erfassung der Lebergesundheit zusammen mit den Hämatologen erforderlich.

Zur Frage Emicizumab: Es ist richtig, Emicizumab spielt eine entscheidende Rolle bei der Behandlung der schweren, bald auch der mittelschweren Hämophilie A. Das hat in die Studien zur Gentherapie der Hämophilie A noch nicht Einzug gehalten, und es wird in Zukunft interessant sein, nach welchen Kriterien Patienten, die auf Prophylaxe mit Emicizumab sind, mit Gentherapie behandelt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Miesbach. – Ergänzungen, Herr Oldenburg?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Gerne. – Ein ganz wichtiger Punkt ist, und wir hatten selbst einen Patienten in der Studie, dass die Zufriedenheit des Patienten außerordentlich ist. Unser Patient ist seit dreieinhalb Jahren in der Studie und hat immer noch eine Faktor-VIII-Aktivität von über 50 Prozent. Das ist wahrscheinlich im Vergleich zur Studiengesamtkohorte eine besonders gute Entwicklung.

Zu den Patienten, die besonders geeignet sind, würde ich sagen, das sind Patienten oberhalb von 40 Jahren, die Gelenkarthropathien oder ein Risiko für Gehirnblutungen haben, die von diesen hohen Faktorspiegeln besonders profitieren. Aber auch in allen anderen Altersbereichen, die zugelassen sind, gibt es gute Gründe, Patienten gentherapeutisch zu behandeln, wobei das, was Herr Wörmann sagte, besonders wichtig ist, dass die Motivation dort von den Patienten selber mit ausgehen sollte.

Insgesamt halte ich die Therapie auch für einen erheblichen Durchbruch. Die Abgrenzung zu den anderen Therapien hängt sicherlich mit davon ab, wie lange die Faktor-VIII-Aktivität in welchem Größenbereich bleibt. Irgendwann wird er über den Verlauf der Therapie abfallen und dann im Rahmen der Emicizumab-Therapie zum Beispiel liegen. Aber über beträchtliche Zeiträume ist die Faktor-Aktivität doch deutlich höher, und die Erfolge bezüglich der Blutungsraten und des Verzichts auf Faktor-Konzentrat wurden bereits berichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Oldenburg. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke und Patientenvertretung? Herr Hastedt, GKV-SV.

**Herr Dr. Hastedt:** Guten Morgen! Wir haben einige Fragen. Vielleicht stelle ich am Anfang die große Frage, die für uns im Raum steht, an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum haben Sie hier keine direktvergleichende Studie durchgeführt? Die Patientenzahlen würden das locker hergeben, und es ist die erste Gentherapie in diesem Anwendungsgebiet bei der Hämophilie A. Hier wäre eine RCT sehr wichtig gewesen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hastedt. – Wer macht das für den pU? – Frau Reichert, bitte.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Wir sind der Meinung, dass der intraindividuelle Vergleich die direkteste Evidenz zeigt und haben uns daher für diesen Vergleich vorher/nachher entschieden. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie die Faktor-VIII-Therapie festgelegt, sodass wir in unseren Studien die vorherige Faktor-VIII-Prophylaxetherapie im Rahmen einer nicht interventionellen Studie angeschaut und diese mit den Ergebnissen nach Gentherapie verglichen haben. Wir finden, da sind am wenigsten Störmöglichkeiten zu sehen, sodass wir uns für diesen und nicht für einen randomisierten Vergleich entschieden haben. Wichtig ist, dass eine Verblindung im Falle der Gentherapie, in der die Patienten die Prophylaxe sehr schnell verlassen können, nicht möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hastedt, Sie sind wieder an der Reihe.

**Herr Dr. Hastedt:** Das war mir jetzt neu, dass intraindividuelle Vergleiche als eine höherwertige Evidenz als RCTs angesehen werden, aber das würde ich einmal so stehenlassen.

Wir haben noch einige Fragen an die Kliniker: Angesichts der gut verträglichen Standardtherapie im Anwendungsgebiet, also der Faktor-VIII-Prophylaxe, und des insgesamt eher geringen medizinischen Bedarfs in dem Anwendungsgebiet, weil es viele gut funktionierende Alternativen gibt, erschienen uns die Raten an schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen unter ROCTAVIAN doch erstaunlich hoch. Ich bitte Sie, noch einmal das Nebenwirkungsprofil von ROCTAVIAN zu beschreiben und uns eine Einschätzung zu geben, welche Nebenwirkungen wann auftreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ich finde, es ist eine sehr wichtige Bemerkung, zu sagen, wo wir herkommen. Wir kommen in der Tat von der Möglichkeit, die Hämophilie sehr sicher und effektiv zu behandeln – das ist völlig richtig – mit überschaubaren Nebenwirkungen. Die hauptsächliche Nebenwirkung der Therapie mit Faktor-Konzentraten ist die Entwicklung von Hemmkörpern, insbesondere im Kindesalter. Ansonsten ist es eine sehr sichere Therapie, da gebe ich Ihnen völlig recht. Es zeigt sich allerdings – hier gab es unter anderem Untersuchungen von der Uniklinik Bonn –, dass trotz dieser doch sehr kontinuierlich durchgeführten und auch teuren Therapie, verbunden mit der Notwendigkeit, sich regelmäßig intravenös zu spritzen, Gelenkschäden auftreten können, auch der Progress von Gelenkschäden nicht gestoppt werden kann.

Das kann man als Initiale sehen, auch bei der Therapie der Hämophilie, die Therapie weiter zu optimieren. Mit der Gentherapie gelingt es, bei einer großen Anzahl von Patienten höhere Faktorspiegel zu erreichen, als es mit der konventionellen oder Standardtherapie möglich ist, was auch einen Effekt auf die Gelenkgesundheit und die Lebensqualität hat, wie bereits angesprochen.

Zu Ihrer Frage der Nebenwirkungen der Gentherapie der Hämophilie: Das ist auch eine sehr berechtigte Frage. Es zeigt sich, dass praktisch kein Patient in den Studien zur Gentherapie ohne Nebenwirkungen ist. Die meisten Nebenwirkungen sind allerdings sehr gut zu managen, transient. Bei der überwiegenden Anzahl von Nebenwirkungen, die in der Studie von BioMarin beschrieben werden, handelt es sich um eine transiente, vorübergehende Entwicklung von Transaminasen in der Leber. Das läuft völlig asymptomatisch ab. Ich würde es nicht unbedingt als schwere Nebenwirkung beschreiben. Es wird zwischen Grad 1 und Grad 4 unterschieden. Die meisten sind als nicht schwer beschrieben worden.

Diese Nebenwirkung läuft völlig asymptomatisch ab. Für den Patienten ist das nicht ersichtlich. Wenn man nicht kontrollieren würde, würde man es nicht feststellen. Es führt auch nicht zu Schäden in der Leber, ist nicht mit einer Hepatotoxizität verbunden, die längerfristig zu Schäden in der Leber führt, und lässt sich in aller Regel durch den Einsatz von Immunsuppressiva behandeln. Hier kommen wir zu einer weiteren Nebenwirkung. Viele Patienten berichten über Nebenwirkungen durch Immunsuppressiva. Aber wie gesagt, das ist

ein transientes Ereignis, es ist gut behandelbar. Bei keinem Patienten sind diesbezüglich längerfristige Schäden aufgetreten. Trotzdem gebe ich Ihnen recht, wenn von neuen Therapien gesprochen wird, muss das Nebenwirkungsprofil immer genau angesehen und mit dem Nebenwirkungsprofil der bereits existierenden Therapie verglichen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Miesbach. – Gibt es dazu Ergänzungen? – Herr Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Ich will das gern kurz präzisieren. Wir hatten zwei Patienten in der Studie. Von daher ist ein gewisser Bias vorzusetzen. Ich würde sagen, dass das die einzige Therapie ist, die ich für den Patienten als lebensverändernd empfunden habe. Wenn man eine lebenslange chronische Erkrankung hat und dann in einer Zeit, in der die Genterapie wirkt, auf keine Medikation mehr angewiesen ist, ist das etwas Besonderes und Bahnbrechendes. Das ist hier schon zum Ausdruck gekommen.

Noch kurz zu den Nebenwirkungen: Es gibt die Nebenwirkung bei der Infusion. Dazu muss man sagen, bei diesen 132 Patienten musste keine Infusion abgebrochen werden. Es gab keinen anaphylaktischen Schock. Es ist in der Akuttherapie also gut verträglich. Dann reagieren doch vier von fünf Patienten mit einer Erhöhung der Leberwerte. Das führt aber nicht dazu, dass es zu einem chronischen Leberschaden führen kann, sondern es führt nur dazu, dass möglicherweise die Expression des Faktors VIII darunter leidet. Das ist die Indikation für die Immunsuppression.

Man muss ehrlicherweise sagen, die meisten Nebenwirkungen sind dann durch die Immunsuppression. Das kennen Sie alle, dass Nebenwirkungen auftreten können, wenn man über einen längeren Zeitraum höhere Dosen Kortison gibt. Ansonsten würde ich sagen, dass die Therapie insgesamt eine gut verträgliche ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Klamroth. – Herr Hastedt, weitere Fragen?

**Herr Dr. Hastedt:** Ja. – Vielleicht dazu die Anmerkung: Ich hatte mich auf den Schweregrad der Nebenwirkungen bezogen. In der Nutzenbewertung ist aufgeführt, dass 31,3 Prozent der Patienten schwere Nebenwirkungen nach CTCAE-Grad mindestens 3 hatten und 17,9 Prozent sogar schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. – Das vielleicht zur Einordnung meiner Frage.

Die zweite Frage an die Kliniker ist: Wie sehen die etwa 25 Prozent Low- oder No-Responder aus, die im EPAR beschrieben werden? Wie sehen die klinisch aus? Haben die eine nennenswerte Teilwirkung, oder ist es de facto so, dass man davon ausgehen muss, dass fast jeder vierte, der mit der Genterapie behandelt wurde, am Ende doch weiter Faktorpräparate bekommen muss? Immerhin ist in der Nutzenbewertung dargestellt, dass bei circa 50 Prozent der Probanden im Laufe der Studie auch nach der Genterapie nicht gänzlich auf die Faktor-VIII-Gabe verzichtet werden konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Frage. – Ich habe als erstes Herrn Wörmann. Ich nehme an, er wollte noch etwas zu den unerwünschten Ereignissen sagen. Danach machen wir weiter. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Richtig geraten. – Eine kurze Belehrung: – Nein, das traue ich mich bei Herrn Hastedt nicht. – Aber der Nachtrag ist, dass wir gerade bei diesen CTCAE-Nebenwirkungen sehr auf die klinische Beeinträchtigung achten. Wir müssen kritisch sagen, dass die meisten der Transaminasenerhöhungen nicht klinisch relevant sind. Das wurde eben ausgeführt. Sie wissen auch, wenn wir im Unterschied dazu eine Neuropathie im Stadium 1 und 2 haben, dann ist das hochgradig lebensqualitätsbeeinträchtigend. Das würden wir viel höher werten als hier. Deshalb in meiner Stellungnahme die relative Zurückhaltung, zu sagen, dass

es sich hier um wirklich schwere Nebenwirkungen handelt. Sie sind zum einen für die Patienten nicht belastend und gut managbar. Das sind für Kliniker sehr relevante Endpunkte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt zur zweiten Frage, zu den 25 Prozent, Herr Miesbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Das ist auch eine wichtige Bemerkung. Das heißt, es gibt eine relativ hohe Variabilität der Expression in der Gentherapie insgesamt, aber auch bei der Phase-III-Studie der Firma BioMarin. Wenn man sich die Verläufe der Patienten ansieht, gibt es Patienten, die im Normbereich sind, es gibt aber auch Patienten, die in einem Bereich zwischen 5 und 10 Prozent sind. Das wäre dann mit den Werten vergleichbar, die wir versuchen, unter einer regelmäßigen Prophylaxe zu erzielen.

Es gibt allerdings noch weitere Kriterien, die uns helfen, die Effektivität der Gentherapie zu beschreiben. Das ist die Anzahl der Patienten, die weiterhin frei von Prophylaxe sind. Es ist so, dass einige Zeit nach der Gentherapie von einem Ansprechen der Faktor-Aktivität auszugehen ist, was es uns ermöglicht, die Prophylaxe zu stoppen, und trotz Stopp der Prophylaxe ist nicht von einer höheren Blutungsanzahl auszugehen, sondern im Gegenteil von einer verringerten Blutungsanzahl im Vergleich zu der Zeit vor der Gentherapie, was die intraindividuelle Beobachtung ergeben hat.

Wenn man sich die Anzahl der Patienten ansieht, die weiterhin ohne Prophylaxe sind, ist das ein Prozentsatz – ich habe ihn nicht genau im Kopf, glaube aber, dass es über 95 Prozent sind – der Patienten, die trotz der bekannten Variabilität der Expression ohne Prophylaxe sind und dementsprechend keine höhere, sondern eine niedrigere Blutungsrate haben. Das wollte ich in die Diskussion einführen, um zu zeigen, dass die Patienten trotzdem davon profitieren können, auch wenn sich die Faktor-Aktivität im Einzelfall nicht normalisiert oder sich im sehr deutlich angestiegenen Bereich bewegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Miesbach. – Gibt es Ergänzungen, Herr Professor Oldenburg, Herr Dr. Klamroth?

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Eine kurze Ergänzung: Was die Beurteilung so schwierig macht, ist, dass man davon ausgehen muss, dass die Faktor-VIII-Aktivität bei allen Patienten über die Zeit abfällt und wir vom einzelnen Patienten nicht genau wissen, wie lange die Gentherapie anhält, sodass es durchaus sein kann, dass manche nach drei, vier Jahren wieder eine Prophylaxe brauchen, manche erst nach acht bis zehn Jahren. Wir haben jetzt diesen cut off der eingereichten Daten nach zwei Jahren. Ein Kriterium ist, wenn man zur Prophylaxe zurückkehren muss – das ist ein entscheidendes Kriterium –, dass die Gentherapie dann in ihrer Wirkung aufgehört hat.

Trotzdem ist es so, Sie sprechen von Teilwirkungen, dass die Blutungsneigung bei der Hämophilie extrem von der Faktor-VIII-Restaktivität abhängig ist und sich die schwere Hämophilie, bei der man überhaupt keinen Faktor VIII hat, deutlich von der mittelschweren Hämophilie, bei der man eine Restaktivität von 1 bis 5 Prozent hat, unterscheidet. Das heißt, jede Erhöhung des Faktors VIII, sei es auch nur um wenige Prozent, hat eine verbesserte klinische Wirksamkeit zur Folge. Die Studie zeigt, dass, auch wenn die Faktor-VIII-Spiegel über die Zeit weiter abfallen, trotzdem noch viele Patienten mit einem Spiegel, der im Bereich von 5 oder 3 Prozent liegt – das ist das, was wir heute mit der Prophylaxe erreichen wollen –, noch blutungsfrei sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klamroth. – Herr Hastedt, haben Sie noch Fragen?

**Herr Dr. Hastedt:** Darf ich noch eine Nachfrage stellen? – Wie ist es mit den Low Respondern, mit den 25 Prozent? Bluten die? Den Angaben in der Nutzenbewertung und im Dossier habe ich entnommen, dass sie zu einem großen Teil Blutungen haben, auch wenn sie nicht unter einer Faktor-Prophylaxe stehen, aber es müssen bei diesen schon mit Gentherapie behandelten Patienten dennoch Faktor-Präparate gegeben werden. Mir stellt sich die Frage:

Stehen diese 25 Prozent am Ende klinisch besser da, als wenn sie weiter eine Faktor-VIII-Prophylaxe bekommen hätten? Vielleicht können Sie das noch einmal einordnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hastedt. – Jetzt hat sich Herr Oldenburg gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich würde gern ergänzen, dass bei Patienten, die über einen gewissen Zeitraum sehr hohe Faktor-VIII-Aktivitäten aufweisen, in dieser Zeit Gelenke sich beruhigen, sich auch eine chronische Synovitis zurückbildet. Selbst wenn sie in geringere Bereiche abfallen, dennoch eine geringe Blutungsneigung aufweisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es Ergänzungen? – Keine.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Wenn man sich die Daten anschaut, ist es wichtig, zu verstehen, der Faktor VIII wird nicht kontinuierlich exprimiert. Der hat seinen Höhepunkt in der Regel nach sechs Monaten nach der Gentherapie. In der Zeit brauchen die Patienten keine Prophylaxe. Dann fällt er langsam wieder ab. Die Patienten im Bereich der Low Responder, die in der Studie zusätzlich etwas gebraucht haben, hatten entweder ein schweres Trauma oder eine Operation, also zumindest keine spontanen Blutungen. Wenn der Faktor immer weiter abgefallen ist, wurde die Prophylaxe irgendwann wieder begonnen. Das ist aus meiner Sicht sozusagen ein eher dynamischer Prozess.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Oldenburg, sie haben gewinkt. War das eine Wortmeldung?

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ja. – Es ist so, dass die Faktor VIII-Aktivität über die Zeit abfällt, aber das ist nicht gleichbedeutend mit Blutungen. Man sieht im Langzeitverlauf, dass irgendwann der Faktor-Verbrauch größer wird. Aber das ist sehr gering, insbesondere bei den Studiendaten, die vorhin erwähnt wurden. In der Phase-I/II-Studie sieht man, dass nach sechs, sieben Jahren Blutungszahl und Faktorverbrauch etwas ansteigen, aber das ist den geringeren Faktorspiegeln geschuldet, sodass auch diese 25 Prozent, die nicht so deutlich ansprechen, über einen gewissen Zeitraum einen Nutzen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Oldenburg. – Jetzt habe ich Frau Boldt, Herrn Jantschak, Frau Teupen und Herrn Mejda. – Frau Boldt, bitte schön.

**Frau Dr. Boldt:** Es wurde die Leberfibrose angesprochen, die vor der Behandlung zuverlässig ausgeschlossen werden soll. Die Frage an den Hersteller und die Fachexperten ist, wie das zuverlässig erfolgen kann, damit diese Abgrenzung richtig erfolgt, und inwiefern dabei die Rolle des Hepatologen zu sehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Boldt. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Reichert, bitte.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Es ist so, dass das in Laborwerten, die in den Fibrosepanels dargestellt sind, in denen auch die Transaminasen, über die wir schon geredet haben, enthalten sind, auch Leberfunktionsmarker wie Albumin und Bilirubin oder dass man im Ultraschall schaut oder einen Fibroscan macht, wo man praktisch die Elastizität der Leber bewertet. In der Zusammenschau, insbesondere mit einem Hepatologen kann man vorher eindeutig bestimmen, wie gesund die Leber ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Griesheimer, bitte.

**Frau Griesheimer:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar was ihre Einschätzung in Bezug auf die Patientenzahlen angeht. Haben Sie bereits Wartelisten an Patienten, die sich für die Gentherapie interessieren? Wie ist Ihre Einschätzung für die Zukunft, wie viele Patienten sich an Ihren Zentren für die Gentherapie entscheiden werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Griesheimer. – Entschuldigung an die anderen, dass ich Frau Griesheimer vorgenommen habe. Ich habe sie bei den Fragestellern

falsch eingeordnet. Aber okay, die Frage kann man mit beantworten. – Herr Wörmann, Sie waren der erste der klinischen Experten, die antworten wollten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich gehe einen Schritt zurück zur Frage von Frau Boldt und der Beurteilung der Leberfunktion. Um es formal gesagt zu haben: Wir haben mit Ihnen auch über qualitätssichernde Maßnahmen diskutiert und fest hineingeschrieben, dass ein Hepatologe im Team sein muss, dass er nicht einfach nur dabei ist, sondern komplett. Bei der Indikationsstellung, bei der Überwachung muss ein zunehmend versierter Hepatologe in das Team für die Gentherapie integriert sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt zu der Frage von Frau Griesheimer. Kann dazu jemand eine Einschätzung geben? – Herr Miesbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** In Ergänzung zur Anmerkung von Herrn Wörmann: Insbesondere die Indikationsstellung und die Beurteilung des Leberzustandes sind sehr wichtig. Das sollte zusammen mit dem Hepatologen gemacht werden. Es gibt – das hat Frau Reichert angeführt – ganz klare Ausschlusskriterien für die Gentherapie. Die Gentherapie der Hämophilie ist eine auf die Leber gerichtete Therapie, und alle Leberzustände, die mit einer Leberzirrhose – Sie haben die Leberfibrose genannt – einhergehen, schließen die Gentherapie aus. Die Leberfibrose ist etwas, bei dem eine gewisse Spannbreite vorliegt. Diese sollte zusammen mit dem Hepatologen aufgrund verschiedener laborchemischer und Bildgebungsverfahren beurteilt werden.

Zur Frage von Frau Griesheimer: Es gibt ein Interesse an Gentherapien. Die Patienten sind durch verschiedene Kanäle über neue Therapieoptionen informiert. Dazu gehört die Gentherapie der Hämophilie A und der Hämophilie B. Das findet in regelmäßigen Gesprächen statt, wenn die Patienten zu uns kommen und neue Therapieoptionen vorgestellt werden. Über die genaue Anzahl der Patienten, die sich in Kürze gentherapeutisch behandeln lassen wollen, kann ich leider keine Auskunft geben, aber es gibt Listen, in die sich die Patienten bei uns zum Beispiel eintragen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es dazu Ergänzungen von Herrn Oldenburg oder Herrn Klamroth? – Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich kann das gerne ergänzen. – Wir haben vorhin gehört, dass es Indikationseinschränkungen gibt: bestehende Antikörper gegen AAV, Hemmkörper in der Anamnese, Lebererkrankungen, über 18 Jahre. Dann bleibt nur noch etwa ein Drittel bis ein Viertel der Patienten übrig, für die diese Indikationsausschlüsse nicht gelten. Ich glaube, die Patienten haben Interesse an einer Gentherapie, auch bei uns im Zentrum. Aber ich denke, das wird in den nächsten Jahren im einstelligen Prozentbereich liegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Oldenburg. – Frau Boldt, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Boldt:** Ja. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben wir Herrn Jantschak, Frau Teupen und Herrn Mejda von der FB Med. Herr Jantschak, KBV.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar konkret zum Stellenwert von Emicizumab bei Patienten ohne Hemmkörper. Wie viele Patienten werden aktuell ungefähr in der Versorgung mit Emicizumab behandelt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Klamroth, bitte.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Das ist ein wenig Spekulation. Dazu müsste man das Deutsche Hämophileregister befragen, aber ich würde sagen, dass das in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern nicht ganz so durchschlagend war und in der

Nichthemmkörperpopulation wahrscheinlich 30 Prozent der Patienten auf Emicizumab sind. Die Mehrheit der Patienten hat noch eine Faktor-VIII-Substitution.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klamroth. – Gibt es dazu Ergänzungen von Herrn Miesbach, Herrn Oldenburg oder Herrn Wörmann? – Herr Oldenburg hat sich gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Ich würde die Zahl sogar noch etwas vorsichtiger und niedriger einschätzen. Die Patienten, die auf Emicizumab sind, vielleicht einschließlich der Patienten, die aus der Hemmkörperindikation Emicizumab kommen, vielleicht 20 Prozent. Die Zahl kommt sicherlich auch über das Deutsche Hämophileregister.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu noch Frau Bickel, weil die KBV ohnehin an der Reihe war.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage: Wie wird sich die Gabe von Emicizumab möglicherweise in Zukunft entwickeln? Können Sie dazu schon etwas sagen, also Neueinstellung beispielsweise?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das beantworten? – Herr Klamroth.

**Herr PD Dr. Klamroth (GTH):** Ich glaube, dass wir gerade im Kinderbereich, in dem die Neueinstellung, der Beginn der Therapie, erhebliche Vorteile bringt, in unseren Registern, im RABBIT-Register, die meisten Zuwächse sehen, dass der Beginn der Therapie für diese kleinen Kinder viel praktischer ist, subkutan gespritzt zu werden als intravenös, und wenn man die Therapie jetzt schon deutlich früher mit drei bis sechs Lebensmonaten beginnen kann, glaube ich, dass langfristig über diesen Bereich der Anteil über die nächsten Jahre zunehmen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir jetzt Frau Teupen und Herrn Mejda und Herrn Hastedt. Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Die Frage zu Emicizumab hatten wir auch. Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil es aus den Unterlagen der Nutzenbewertung nicht ganz klar ist. Dabei geht es um die Lebensqualität. Dort steht geschrieben, dass Sie eine Referenzstudie aus der Studie 270-201 und 270-301 zur Validierung des HAEMO-QOL eingebracht haben. Deshalb wurde die Studie nicht akzeptiert. Können Sie dazu noch etwas sagen? Ich habe das nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte vom pU etwas dazu sagen?

**Herr Dr. Sens:** Das macht Herr Hawes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Herr Hawes.

**Herr Hawes (BioMarin):**

*(Ausführungen in englischer Sprache werden nicht protokolliert.)*

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Teupen, das wurde im deutschen Raum simultan übersetzt, nur damit klar ist, dass wir es jetzt nicht noch einmal übersetzen lassen. Gibt es eine Nachfrage dazu?

**Frau Teupen:** Nein, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Mejda, bitte.

**Herr Mejda:** Vielen Dank. – Auch wir haben zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, die weniger inhaltlicher Natur sind und die wir hoffentlich schnell abhandeln können. Es geht einmal um das Tagebuch zur Erfassung der Blutungsereignisse, das Sie nachgereicht haben. Dieses liegt uns jetzt in Version 5 zum 5. August 2021 vor und somit etwa

zweieinhalb Monate vor dem Datenschnitt. Könnten Sie uns bitte alle Versionen des Patiententagebuchs mit Erstellungs- und Einführungsdaten nachreichen? Wäre das möglich?

Ich schließe die nächste Frage direkt an, weil es eine ähnliche Frage ist. Vielen Dank für die Nachreichung zur Hemophilia Activities List. Auch da bleibt uns leider etwas unklar, und zwar, wie die Domänen- und Gesamtscoreberechnungen vorstättengingen. Können Sie uns diesbezüglich bitte das Manual und/oder Ihre expliziten Berechnungsvorgehen nachreichen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – pU, geht das?

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Die Nachreichung der Patiententagebücher und der Hemophilia Activities List ist selbstverständlich möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen, Herr Mejda?

**Herr Mejda:** Jetzt kommt eine Frage inhaltlicher Natur. Bei Einschluss in die Interventionsstudie 301 sollten die Patienten eine F-VIII-Prophylaxe über mindestens zwölf Monate vor Studieneinschluss erhalten haben. Gleichzeitig ist in der Studie operationalisiert, dass Blutungen als behandelte Blutungen gezählt werden, wenn die Gabe einer blutungsbedingten Hämophiliemedikation innerhalb von 72 Stunden nach einer Blutung erfolgt. Inwiefern wurde und konnte hier vor Studieneinschluss zwischen Prophylaxemedikation und Bedarfsbehandlung unterschieden werden? Auch diese Frage geht an den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Reichert, bitte.

**Frau Dr. Reichert (BioMarin):** Auch dazu haben die Patienten Tagebuch geführt und bei jeder Blutung gesagt, ob sie durch die Blutung extra gespritzt haben. So konnte man die Basisprophylaxe gut von der Blutungsbehandlung unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mejda, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Mejda:** Teilweise. Ich habe eine Anschlussfrage: Wenn beispielsweise ein Patient mittwochs eine Blutung hat und donnerstags regelmäßig seine Prophylaxe erhält, wurde ein solcher Fall in der Beobachtungskohorte oder retrospektiv als Blutung oder als behandelte Blutung gezählt? Die Anschlussfrage an die Kliniker wäre, wie sie das sehen. Wird beispielsweise im klinischen Alltag bei einer F-VIII-Prophylaxe und akuter Blutung gegebenenfalls eine Prophylaxegabe vorgezogen, oder erhalten die Patienten die Prophylaxe nach einem festen Schema, sodass bei einer akuten Blutung nicht davon abgewichen wird und die Patienten zusätzlich eine Bedarfsbehandlung erhalten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Zuerst der pU, Frau Reichert, danach die Kliniker.

**Herr Dr. Sens:** Für den pU wird Herr Hawes die Frage beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Hawes.

**Herr Hawes (BioMarin):**

*(Ausführungen in englischer Sprache werden nicht protokolliert.)*

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hawes. – Jetzt die Kliniker. Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Es kommt auf den Schweregrad der Blutung an. Wenn es eine sehr leichte Blutung ist, kann es sein, dass man eine Prophylaxedosis vorzieht. Bei relevanten Blutungen – und jede Gelenkblutung ist zum Beispiel eine relevante Blutung – wird die Blutung therapiert. Das ist dann eine therapierte Blutung, und diese ist in der Regel wesentlich intensiver als die Prophylaxe und löst diese für diesen Zeitraum ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Anmerkungen gibt es nicht. Herr Jantschak und Herr Hastedt.



**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine weitere Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zum Themenkomplex Verschlechterung der Gelenkfunktion bei den erkrankten Patienten. Welchen Zeitraum hat man ungefähr vor Augen, bis sich unter einer aktuellen Standardtherapie eine Verschlechterung der Gelenke zeigen würde? Ich habe Herrn Oldenburg vorhin so verstanden, dass sich dort auch kurzfristig Verbesserungen zeigen können. Könnten Sie dazu noch einmal ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Wir beginnen mit Herrn Oldenburg.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Bei den Gelenkveränderungen gibt es Knorpelveränderungen, Knöchelveränderungen, die einer sehr langsamen Entwicklung unterliegen. Ausgelöst werden diese Veränderungen durch ein entzündliches Gewebe, eine chronische Synovitis. Diese ist in der Tat schneller therapeutisch beeinflussbar. Wir glauben, dass die chronische Synovitis die Grundlage für die fortschreitende Gelenkarthropathie ist. Die chronische Synovitis können wir in der Tat kurzfristiger behandeln und auch den Verlauf beurteilen, zum Beispiel mittels Ultraschall oder MRT. Die knöchernen Gelenkarthropathie ist ein sehr langsam fortschreitender Prozess über fünf bis zehn Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Oldenburg. – Ist die Frage beantwortet, Herr Jantschak?

**Herr Dr. Jantschak:** Herr Oldenburg, das Ganze würde dann auch kurzfristig mit einer Verbesserung der Symptomatik einhergehen.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Wenn man eine Prophylaxe intensiviert – und die Genterapie ist eine sehr intensive Prophylaxe –, dann beruhigen sich die inflammatorischen Prozesse in einem Gelenk, unter anderem auch synovitische Prozesse, und führen zu einer besseren Nutzung des Gelenks, einer besseren Schmerzfreiheit, einer Zunahme der Muskulatur und damit einer Verbesserung der Mobilität. Die knöchernen Strukturen sind irreversibel. Sie unterliegen diesem Prozess nicht. Aber die inflammatorischen, die entzündlichen Prozesse, kann man sehr wohl beeinflussen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, okay? – Ja. Herr Hastedt, GKV-SV, und danach Herr Schepperle, PatV.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. – Ich muss doch noch einmal zum Emicizumab und dessen Stellenwert zurückkommen – da bin ich etwas hellhörig geworden –, nur, damit das am Ende nicht irgendwie irreführend stehenbleibt. Noch einmal die Rückfrage: Ihre Aussagen zu den Marktanteilen waren reine Schätzungen, diese 20 oder 30 Prozent? Habe ich das richtig verstanden? Wir haben vor Kurzem im gleichen Kreis schon einmal die Zahl 15 Prozent gehört. Das sind doch relativ breite Spannen. Noch einmal für das Protokoll: Es gibt keine Quellen für diese Angaben. Das waren Ihre Schätzungen. Es ist so, dass hier niemand ganz genau weiß, wie der aktuelle Marktanteil ist, aber de facto ist es so, dass die überwiegende Zahl der Patienten nach wie vor unter Faktor-Prophylaxe behandelt wird. Stimmt das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Miesbach mit den geschätzten 30 Prozent. Dass es eine Schätzung war, ist klar. Herr Oldenburg mit den geschätzten 20 Prozent und beide mit dem Hinweis auf das Register, wo man das möglicherweise genau abfragen könnte. – Bitte schön, Herr Miesbach.

**Herr Prof. Dr. Miesbach (GTH):** Ich stimme dem zu. Wir haben keine objektiv erhobenen Daten. Es gibt die Möglichkeit, das über das DHR abzufragen. Es ist so, wie es Herr Klamroth und Herr Oldenburg geschildert haben, dass die Mehrzahl der Patienten weiterhin mit einer prophylaktischen Faktor-Substitution behandelt wird. Es kann durchaus etwas Bewegung sein, insbesondere im Kindesalter. Das wird sich in den nächsten Jahren eventuell bemerkbar machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Dem habe ich nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Hastedt, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Ich habe nur noch eine Nachfrage zu Emicizumab, und zwar bezüglich des Stellenwerts. Es war so, dass damals im Nutzenbewertungsverfahren vonseiten der Stellungnehmer kritisiert wurde, dass es keinen direkten Vergleich, also keine RCT gegenüber der Faktorprophylaxe gab. Hat sich da mittlerweile etwas geändert? Gibt es neue Evidenz zu Emicizumab, seitdem wir den Wirkstoff in der Nutzenbewertung hatten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu etwas sagen? Ich kenne keine neue. – Herr Oldenburg, bitte.

**Herr Prof. Dr. Oldenburg (GTH):** Es gibt meines Wissens keine neuen randomisierten Studien, aber Real World-Beobachtungen. Es gibt eine Reihe von Publikationen, die die initialen Studien vom Ergebnis her stützen und zu den gleichen Ergebnissen kommen. Aber es gibt keine vom Studiencharakter her neue Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schepperle, PatV.

**Herr Schepperle:** Ich möchte noch etwas zur Gelenksituation sagen. Wir sehen es bei der Umstellung von normalen Faktorpräparaten auf halbwegszeitverlängerte Präparate schon, dass sich die Gelenksituation verbessert. Wir sehen in der neuen Therapieform der Genterapie die Chance, dass wir die Langzeitbeschwerden oder Langzeitschäden, die die Hämophilen bisher haben, endlich so, dass diese Langzeitschäden nicht im Alter von 30 bis 35 Jahren auftreten, sondern erst am Ende des Erwerbszeitraumes, also so, dass mit der Genterapie prophylaktisch etwas bewirkt werden kann. Von daher unterstützen wir die Endpunkte der ABR und des Faktorspiegels. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Anmerkung, Herr Schepperle. – Herr Oldenburg, ich weiß nicht, ob Sie sich noch einmal gemeldet haben. – Nicht mehr. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, kritische Bemerkungen, sonstige Erklärungen zum Protokoll mit Blick auf nachfolgende Tagesordnungspunkte? – Nein. Danke schön. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, wenn Sie das möchten. Wer macht das? Wieder Herr Dr. Sens?

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Jawohl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte sehr, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sens (BioMarin):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen von BioMarin bedanke ich mich für die heutige Diskussion und möchte zum Abschluss noch einmal einige Punkte hervorheben. Ich denke, es ist auch heute wieder klargeworden, dass es gerade in der schweren Hämophilie ein besonders wichtiges Ziel ist, den Patienten ein Leben ohne Einschränkungen zu ermöglichen, und zwar ohne Einschränkungen durch die Therapie, aber viel wichtiger ohne Einschränkungen durch Blutungen, die nicht nur kurzfristig beeinträchtigen, sondern auch langfristig die Gelenkgesundheit und Lebensqualität negativ beeinflussen.

ROCTAVIAN ist die erste zugelassene Genterapie in der Hämophilie A, die aus einer einzigen Infusion besteht, die im Anschluss für die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten einen über Jahre andauernden Therapieeffekt bietet, und zwar in Form von kontinuierlichen und ausreichend hohen Faktor-VIII-Spiegeln, die bei den Betroffenen Blutungsereignisse und deren langfristige Auswirkungen wirkungsvoll verhindern.

Das wurde in der Phase-III-Studie mit einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren gezeigt, in dem die Blutungsrate gegenüber der Faktor-VIII-Vortherapie signifikant um 83 Prozent

gesenkt wurde, und die Phase-II-Studie hat belegt, dass der Therapieeffekt von ROCTAVIAN über mindestens sechs Jahre anhielt.

Somit bietet Valoctocogen roxaparvovec den Patienten einen deutlichen Zugewinn an Freiheit und zum ersten Mal die Möglichkeit, über Jahre hinweg ein wirklich normales Leben zu führen – frei von den Einschränkungen einer Dauertherapie und für die meisten Patienten auch frei von behandlungsbedürftigen Blutungen. Zudem wird die Lebensqualität signifikant verbessert. Wie die anwesenden Kliniker der Fachgesellschaften ausgeführt haben, werden die Daten als überzeugend erachtet. Die Therapie wird als bahnbrechend oder als Durchbruch gesehen. Dem schließen wir uns an und erachten für diese Therapie einen Zusatznutzen als gerechtfertigt und bedanken uns für die Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sens, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten und an alle, die Fragen gestellt und beantwortet haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was heute diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von den externen Teilnehmern und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:03 Uhr

