

Valoctocogen Roxaparvovec (schwere Hämophilie A)

Beschluss vom: 16. März 2023
In Kraft getreten am: 16. März 2023
BAnz AT 25.04.2023

gültig bis: unbefristet

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 Roxaparvovec 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 Roxaparvovec:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

^b Personen mit verfügbaren Werten.

^c Anzahl aller mit Valoctocogen Roxaparvec behandelten Patienten.

^d Die Nachbeobachtungszeit für die "Gesamte Studienperiode" reicht von der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvec 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 Roxaparvec-Infusion betrug 110,9 Wochen.

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

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

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

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

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

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

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

Abkürzungen:

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

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

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

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

ca. 690 bis 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Roctavian (Wirkstoff: Valoctocogen 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

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 Roxaparvovec ² | 2 143 958,40 € |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | nicht bezifferbar |

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

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

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

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

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

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

² Valoctocogen Roxaparvovec wird einmalig angewendet.