

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)

BioMarin International Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Studie 270-301 zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von BMN 270 zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Datenschnitt 15.11.2021)	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-13: Beispiele für das Dosisvolumen und die Anzahl der aufzutauenden Fläschchen	39
Tabelle 1-14: Überwachung von Leberfunktion und der Faktor VIII-Aktivität	43
Tabelle 1-15: Empfohlenes Kortikosteroid-Behandlungsschema als Reaktion auf ALT-Erhöhungen	46
Tabelle 1-16: Kompatible Materialien für die Infusionssystem-Komponenten.....	54

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Δ	Änderung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5
ABR	Annualisierte Blutungsrate (annualised rate of bleeding)
AFU	Annualisierter FVIII-Verbrauch
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BÄK	Bundesärztekammer
BMN	BioMarin
bzw.	Beziehungsweise
CTD	Klinisch relevanter Unterschied (clinical important difference)
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EOSI	Ereignis von besonderem Interesse (event of special interest)
EQ-5D-5L	EuroQoL, 5 Dimensionen, 5 Level
FIX	Gerinnungsfaktors IX
FVIII	(Gerinnungs-) Faktor-VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Haemo-QoL-A	Haemophilia-specific quality of life questionnaire for adults
hFVIII	Humaner Gerinnungsfaktor VIII
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IE	Internationale Einheit(en)
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LSM	Kleinstes quadratisches Mittel (Least square mean)
mg	Milligramm
MID	Minimal klinisch relevanter Unterschied
min	Minute(n)
mITT	Modified intention-to-treat
n	Anzahl
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Behandlungsbedingtes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
vg	Vektorgenom(e)
vs.	Versus
WFH	World Federation of Hemophilia
WPAI+CIQ:HS	Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific
z. B.	Zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin International Ltd.
Anschrift:	5 Earlsfort Terrace Earlsfort Centre D02 A342 Dublin 2 Irland (IRL)

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioMarin International Ltd.
Anschrift:	Shanbally, Ringaskiddy, County Cork, P43 R298, Irland (IRL)

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Valoctocogen Roxaparvovec
Handelsname:	ROCTAVIAN®
ATC-Code:	B02XX^a
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Noch nicht verfügbar
Pharmazentralnummer (PZN)	16142653
ICD-10-GM-Code	D66
Alpha-ID	I13236, I27818, I85129, I64329, I13235, I27819, I64327, I1908, I72424, I77220, I90466, I68676
a: Ergänzende alphanumerische Zeichen liegen noch nicht vor	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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).	24.08.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Nicht zutreffend. ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Bei Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Dementsprechend ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®) ist für die 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) indiziert.

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Valoctocogen Roxaparvovec im Jahr 2016 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) erhalten. Der Orphan Drug Status wurde in der „Positive Opinion“ durch das zuständige Komitee der EMA und mit der Zulassung am 24. August 2022 bestätigt. Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt, ausgenommen bei Arzneimitteln bei denen der Umsatz des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Für Valoctocogen Roxaparvovec ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden basierend auf den für die Zulassung relevanten Zulassungsstudien bewertet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Beantwortung der Fragestellung werden zwei nicht kontrollierte Studien bei mit FVIII-vorbehandelten erwachsenen Männern mit schwerer Hämophilie A herangezogen. Die Studien BMN 270-201 und 270-301 bilden aus klinischer Sicht die Grundlage der Zulassung von Valoctocogen Roxaparvovec (nachfolgend als BMN 270 bezeichnet).

Bei der Studie BMN 270-201 handelt es sich um eine noch andauernde, offene, nicht kontrollierte Phase 1/2 Dosisesskalationsstudie (6E12, 2E13, 6E13 und nachträglich 4E13 Vektorgenome pro kg Körpergewicht [vg/kg KG] BMN 270) und die erste Studie, in der BMN 270 beim Menschen eingesetzt wurde. Die Studie BMN 270-301 ist eine ebenfalls noch andauernde, nicht kontrollierte, einarmige, offene Phase 3 Studie, in der BMN 270 in einer Dosis von 6E13 vg/kg KG eingesetzt wird. Das Studiendesign 270-301 wurde vor der Rekrutierung mit der EMA und der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) abgestimmt. Während der wissenschaftlichen Beratung in den Jahren 2017 und 2018 im Rahmen des PRIME-Programms („PRiority MEDicines“) der EMA erkannte der „Ausschuss für Humanarzneimittel“ (CHMP) an, dass das Design der Studie 270-301 angemessen war.

An beiden Studien nehmen mit FVIII-vorbehandelte Männer mit schwerer Hämophilie A teil, bei denen keine FVIII-Inhibitoren in der Historie vorliegen, keine Anti-AAV5-Antikörper nachweisbar sind und eine FVIII-Restaktivität von höchstens einer internationalen Einheit pro Deziliter (IE/dl) vorliegt. Dabei entspricht 1 IE des Gerinnungsfaktors laut der Querschnitts-Leitlinie „der Messgröße „100%“ und ist definiert als diejenige Aktivität, die in 1 ml eines Plasmapools gesunder Spender enthalten ist“. Mit Ausnahme eines Patienten haben sich alle Patienten vor der Behandlung mit BMN 270 einer blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung mit FVIII-Ersatztherapien unterzogen. 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 (NIS BMN 270-902) teilgenommen haben und anschließend in die Studie 270-301 übergehen (sogenannte „Rollover“-Patienten). Der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegende Datenschnitt zur Wirksamkeit von BMN 270 bezieht sich auf die intention-to-treat (ITT)-Population, welche sich nochmals unterteilt in die modifizierte ITT (mITT)-Population (Ausschluss von zwei Patienten, die mit dem humanen Immunodefizienz-Virus [HIV] infiziert waren), die Rollover-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Population, welche zuvor an der NIS 270-902 teilgenommen hatte, und in die direkt eingeschlossenen Patienten der Studie 270-301, die nicht zuvor an der NIS 270-902 teilgenommen haben.

Bei den Patienten der Studie 270-201 und den direkt in die Studie 270-301 aufgenommenen Patienten liegen retrospektive Angaben zur Vorbehandlung mit FVIII-Ersatztherapien und zur Blutungsrate vor, die den Krankenakten oder Angaben der Patienten entstammen. Die retrospektiven Daten zur FVIII-Vortherapie und Blutungsrate wurden für einen intra-individuellen Vergleich mit BMN 270 herangezogen. Bei der Betrachtung der Rollover-Population der Studie BMN 270-301, werden die prospektiv, im Rahmen der NIS 270-902 erhobenen Daten, für den intra-individuellen Vergleich mit BMN 270 genutzt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von BMN 270

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Studie 270-301 zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von BMN 270 zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (Datenschnitt 15.11.2021)

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Mortalität				
In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall, der laut den Prüfern nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel BMN 270 in Zusammenhang stand.				Keine Aussage möglich
Morbidität				
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	4,83 (6,47)	5,43 (10,04)	5,42 (9,96)	Nicht-quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,75 (2,44)	0,75 (2,31)	0,85 (2,52)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-4,08 (6,57)	-4,68 (10,09)	-4,57 (10,07)	
95 % KI	-5,31, -2,85	-6,42, - 2,94	-6,29, - 2,85	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Gelenkblutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	2,80 (4,26)	2,92 (4,89)	2,89 (4,86)	Nicht-quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,48 (1,77)	0,47 (1,64)	0,50 (1,66)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-2,32 (4,30)	-2,46 (4,91)	-2,40 (4,91)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen im Zielgelenk / Jahr]				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	0,47 (1,55)	0,65 (2,60)	0,64 (2,58)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,07 (0,37)	0,06 (0,34)	0,05 (0,34)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-0,41 (1,46)	-0,59 (2,56)	-0,58 (2,54)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Spontanblutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	1,96 (3,45)	1,99 (3,60)	2,00 (3,57)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,40 (1,66)	0,37 (1,53)	0,42 (1,65)	
D ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-1,56 (3,24)	-1,63 (3,41)	-1,58 (3,43)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl behandelter Blutungen bedingt durch Trauma / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	2,87 (5,20)	3,44 (9,02)	3,41 (8,96)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	0,35 (1,12)	0,39 (1,11)	0,43 (1,18)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-2,52 (5,24)	-3,06 (9,04)	-2,98 (9,00)	
Jährliche Rate der Blutungen (ABR) – [Anzahl unbehandelter und behandelter Blutungen / Jahr]				
Baseline ABR – Mittelwert (SD)	5,36 (6,93)	6,00 (11,14)	5,97 (11,06)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe ABR – Mittelwert (SD)	1,23 (2,54)	1,26 (2,43)	1,38 (2,73)	
Δ ABR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-4,13 (6,93)	-4,73 (11,10)	-4,59 (11,10)	
Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen – [Anzahl Patienten n (%)]				
Baseline	36 (32,1)	43 (32,6)	43 (32,1)	Nicht- quantifizierbar
Post-Prophylaxe	83 (74,1)	95 (72,0)	95 (70,9)	
Jährlicher exogener FVIII-Verbrauch (AFU) – [IE/kg KG / Jahr]				
Baseline AFU – Mittelwert (SD)	3961,17 (1751,47)	4111,48 (1747,78)	4113,69 (1738,92)	Beträchtlich
Post-Prophylaxe AFU – Mittelwert (SD)	69,90 (209,22)	76,19 (205,09)	85,39 (229,80)	
Δ AFU vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-3891,27 (1761,17)	-4035,29 (1747,47)	-4028,31 (1735,80)	
95 % KI	-4221,0, - 3561,5	-4336,2, - 3734,4	-4324,9, - 3731,7	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Änderung der jährlichen FVIII-Infusionsrate (AFR) – [Anzahl Infusionen / Jahr]				
Baseline AFR – Mittelwert (SD)	135,87 (51,99)	138,13 (57,23)	137,55 (57,04)	Beträchtlich
Post-Prophylaxe AFR – Mittelwert (SD)	2,59 (8,53)	2,72 (8,26)	3,03 (8,95)	
Δ AFR vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-133,28 (52,02)	-135,41 (57,32)	-134,52 (57,34)	
95 % KI	-143,0, - 123,5	-145,3, - 125,5	-144,3, - 124,7	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
EQ-5D-5L VAS – [Punkte]²				
Baseline – Mittelwert (SD)	80,83 (15,21)	80,11 (15,27)	79,81 (15,79)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	83,65 (14,95)	83,07 (15,16)	82,95 (15,28)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD)	3,24 (11,70)	3,17 (11,87)	3,35 (11,93)	
95 % KI	1,01, 5,47	1,08, 5,25	1,27, 5,43	
p-Wert	0,0048	0,0032	0,0018	
Prozentuale Beeinträchtigung der Aktivität (WPAI+CIQ:HS) – [%]³				
Baseline – Mittelwert (SD)	16,82 (21,07)	17,98 (21,37)	18,24 (21,75)	Nicht- quantifizierbar
Woche 104 – Mittelwert (SD)	12,12 (22,54)	13,58 (23,12)	13,52 (22,97)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD)	-5,34 (22,70)	-4,79 (23,95)	-5,12 (24,10)	
95 % KI	-9,78, -0,90	-9,10, - 0,48	-9,42, - 0,82	
p-Wert	0,0188	0,0296	0,0200	
Änderung der hFVIII-Aktivität mittels chromogenem Assay – [IE/dl]				
Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	13,01 (23,74)	12,64 (22,86)	12,54 (22,71)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	23,11 (33,90)	23,04 (32,94)	22,74 (32,79)	
Δ Woche 104 vs. Baseline (SD) ⁴	22,11 (33,90)	22,04 (32,94)	21,74 (32,79)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
95 % KI	15,76, 28,46	16,37, 27,71	16,14, 27,34	
p-Wert	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Änderung der hFVIII-Aktivität mittels einstufigem Gerinnungstest – [IE/dl]				
Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	11,39 (19,65)	11,04 (19,05)	10,94 (18,93)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 – Mittelwert (SD)	36,24 (48,72)	36,07 (47,25)	35,61 (47,04)	
Δ Woche 104 vs. Baseline – Mittelwert (SD) ⁴	35,24 (48,72)	35,07 (47,25)	34,61 (47,04)	
95 % KI	26,12, 44,37	26,94, 43,21	26,57, 42,65	
p-Wert	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Lebensqualität				
Haemo-Qol-A Gesamtscore – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	75,89 (72,79, 78,99)	75,86 (73,13, 78,60)	75,98 (73,28, 78,69)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,90 (79,80, 86,01)	82,89 (80,15, 85,63)	82,93 (80,22, 85,63)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	7,01 (5,24, 8,78)	7,02 (5,40, 8,65)	6,94 (5,34, 8,55)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Körperlichen Funktionsfähigkeit – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	71,20 (67,40, 75,01)	70,33 (66,89, 73,78)	70,26 (66,85, 73,67)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	76,47 (72,66, 80,29)	75,16 (71,71, 78,62)	74,87 (71,45, 78,28)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	5,27 (2,95, 7,58)	4,83 (2,64, 7,02)	4,61 (2,42, 6,79)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Rollenfunktionsfähigkeit – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	79,22 (76,12, 82,33)	78,29 (75,50, 81,08)	78,33 (75,58, 81,08)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132)¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Woche 104 LSM (95 % KI)	86,43 (83,32, 89,54)	85,80 (83,00, 88,59)	85,83 (83,07, 88,59)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	7,21 (5,20, 9,21)	7,50 (5,62, 9,39)	7,50 (5,64, 9,37)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Sorgen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	78,71 (74,61, 82,81)	78,54 (74,90, 82,18)	78,68 (75,09, 82,27)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	85,36 (81,25, 89,47)	85,72 (82,07, 89,36)	85,84 (82,24, 89,44)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	6,65 (3,66, 9,64)	7,18 (4,49, 9,86)	7,16 (4,51, 9,81)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Konsequenzen von Blutungen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	73,05 (69,24, 76,85)	73,58 (70,22, 76,95)	73,78 (70,46, 77,11)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,92 (79,11, 86,74)	83,76 (80,38, 87,13)	83,89 (80,55, 87,23)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	9,88 (7,35, 12,40)	10,17 (7,91, 12,44)	10,11 (7,87, 12,34)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A emotionale Auswirkungen – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	78,59 (75,21, 81,98)	78,20 (75,11, 81,29)	78,28 (75,22, 81,33)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	82,02 (78,63, 85,41)	81,39 (78,29, 84,49)	81,43 (78,36, 84,49)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	3,43 (0,50, 6,36)	3,20 (0,55, 5,84)	3,15 (0,51, 5,78)	
p-Wert	0,0220	0,0181	0,0193	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Haemo-Qol-A Sorgen hinsichtlich der Behandlung – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	74,72 (69,84, 79,60)	76,39 (72,10, 80,67)	76,68 (72,44, 80,93)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	84,19 (79,31, 89,06)	85,15 (80,86, 89,45)	85,37 (81,12, 89,62)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	9,47 (6,31, 12,63)	8,77 (5,90, 11,64)	8,69 (5,85, 11,53)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Haemo-Qol-A Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten – [Punkte]²				
Baseline LSM (95 % KI)	70,00 (65,38, 74,62)	67,88 (63,48, 72,27)	68,36 (64,00, 72,72)	Nicht- quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
Woche 104 LSM (95 % KI)	80,06 (75,42, 84,69)	77,45 (73,04, 81,87)	77,18 (72,80, 81,57)	
Δ Woche 104 LSM vs. Baseline (95 % KI)	10,06 (6,07, 14,05)	9,57 (5,76, 13,38)	8,83 (5,00, 12,65)	
p-Wert	<0,0001	<0,0001	<0,0001	
Sicherheit & Verträglichkeit				
Unerwünschte Ereignisse (UEs) – [Anzahl der Patienten n (%)]				
Mindestens ein UE	112 (100,0)	132 (100,0)	134 (100,0)	Nicht- quantifizierbar
Mindestens ein UE mit Schweregrad ≥ 3	33 (29,5)	41 (31,1)	42 (31,3)	
Mindestens ein behandlungsbedingtes UE	104 (92,9)	122 (92,4)	123 (91,8)	
Therapieabbrüche wegen UEs	0	0	0	
Mindestens ein SUE	19 (17,0)	23 (17,4)	24 (17,9)	
Mindestens ein SUE mit Schweregrad ≥ 3	16 (14,3)	18 (13,6)	19 (14,2)	
Mindestens ein behandlungsbedingtes SUE	3 (2,7)	5 (3,8)	5 (3,7)	
Todesfälle	1 (0,9)	1 (0,8)	1 (0,7)	
UEs von besonderem Interesse (EOSI) – [Anzahl der Patienten n (%)]				
Mindestens ein EOSI (ALT erhöht)	100 (89,3)	118 (89,4)	119 (88,8)	Nicht- quantifizierbar
mit Schweregrad ≥ 3	9 (8,0)	11 (8,3)	11 (8,2)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie 270-301	Rollover (n=112)	mITT (n=132) ¹	ITT (n=134)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mittlerer Follow-up Zeitraum in Wochen (SD)	113,66 (10,37)	121,50 (23,40)	122,28 (24,06)	
Mindestens ein EOSI (UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion)	100 (89,3)	118 (89,4)	119 (88,8)	
mit Schweregrad ≥ 3	10 (8,9)	14 (10,6)	14 (10,4)	
Mindestens ein EOSI (Infusionsassoziierte Reaktionen)	40 (35,7)	48 (36,4)	50 (37,3)	
mit Schweregrad ≥ 3	2 (1,8)	3 (2,3)	3 (2,2)	
Mindestens ein EOSI (Infusionsbedingte Reaktionen)	8 (7,1)	12 (9,1)	12 (9,0)	
mit Schweregrad ≥ 3	2 (1,8)	3 (2,3)	3 (2,2)	
Mindestens ein EOSI (Systemische Überempfindlichkeit)	5 (4,5)	7 (5,3)	7 (5,2)	
mit Schweregrad ≥ 3	1 (0,9)	2 (1,5)	2 (1,5)	
<p>Δ: Änderung, ABR: Annualisierte Blutungsrate (<i>annualised rate of bleeding</i>), AFU: annualisierter FVIII-Verbrauch (<i>annualised FVIII usage</i>), AFR: annualisierte FVIII-Infusionsrate, ALT: Alanin-Aminotransferase, dl: Deziliter, EOSI: Ereignis von besonderem Interesse (<i>event of special interest</i>), EQ-5D-5L: EuroQoL, 5 Dimensionen, 5 Level, FVIII: Gerinnungsfaktor VIII, hFVIII: Humaner Gerinnungsfaktor VIII, IE: internationale Einheit, ITT: <i>Intention-to-treat</i>, KI: Konfidenzintervall, LSM: Kleinstes quadratisches Mittel (<i>least square mean</i>), mITT: <i>Modified intention-to-treat</i>, n: Anzahl, p: Wahrscheinlichkeit (<i>probability</i>), QoL: Lebensqualität (<i>quality of life</i>), SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>), SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala, vs.: Versus, WPAI+CIQ:HS: <i>Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific</i></p> <p>¹ Ausschluss von zwei Patienten mit HIV-Infektion.</p> <p>² Skalenspannweite: 0 (denkbar schlechtester Zustand) bis 100 (denkbar bestmöglicher Zustand) Punkte.</p> <p>³ 0 % entspricht keiner Beeinträchtigung und 100 % entspricht voller Beeinträchtigung.</p> <p>⁴ Die Patienten erhielten zu Baseline eine prophylaktische Behandlung mit FVIII-Ersatzprodukten. Da keine Auswaschphase stattgefunden hat, waren somit die Werte zu Baseline durch die Prophylaxe künstlich erhöht. Zur Berechnung der Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde ein Baseline Wert von 1 IE/dl angenommen, da davon ausgegangen wird, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Prophylaxe eine FVIII-Aktivität von ≤ 1 IE/dl zeigen (Einschlusskriterium).</p>				

Mortalität

In der Studie 270-301 kam es zu einem Todesfall, welcher über die UEs erhoben wurde. Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit BMN 270. In der Studie 270-201 kam es zu keinem Todesfall.

Morbidität

Rate behandelter Blutungen pro Jahr

Die Vermeidung von Blutungen ist eines der obersten Therapieziele bei Hämophilie A in Deutschland und weltweit. Insgesamt ergibt sich auf Basis des Vorher-Nachher-Vergleichs für die Blutungsendpunkte ein Zusatznutzen zugunsten von BMN 270, dieser ist aber aufgrund der einarmigen Studie nicht quantifizierbar, entspricht aber einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund des statistisch hochsignifikanten Vorteils von BMN 270.

Die Behandlung mit BMN 270 führt zu einer statistisch hochsignifikanten und klinisch relevanten Reduktion der jährlichen Blutungsrate (ABR), welche eine FVIII-Ersatztherapie erfordern. Wie in der pivotalen Studie 270-301 erhoben wurde, sinkt die ABR in der ITT-Population im Vergleich zu Baseline um -4,57 (95 % KI: -6,29, -2,85, $p < 0,0001$). Insgesamt zeigten die Patienten im Post-Prophylaxe-Zeitraum von mindestens 104 Wochen eine Rate von 0,85 behandlungsbedürftigen Blutungen pro Jahr. Die Reduktion der ABR in der Subpopulation der „Rollover“-Patienten fällt vergleichbar statistisch signifikant und klinisch relevant aus. Eine Reduktion der ABR behandelter Blutungen auf eine ABR < 1 wird ebenso in der Studie 270-201 im Post-Prophylaxe-Zeitraum (≥ 6 Jahre) erzielt.

Bei der Betrachtung der behandelten Blutungen nach Lokalisation und Art der Blutung, zeigt sich ebenfalls der Vorteil von BMN 270 und die deutliche Reduktion der jeweiligen Blutungen durch die Therapie. In der ITT-Population kann eine jährliche Blutungsrate von behandelten Gelenkblutungen von 0,50 (SD 1,66) festgestellt werden, was einer Reduktion der Blutungsrate von 82,7 % entspricht. Die Gelenkblutungen führen bei den Hämophilie A-Patienten zu Schäden in den Gelenken. Die Blutungen im „Zielgelenk“ (auch als Problemgelenke bezeichnet) sind durch die BMN 270-Therapie nahezu komplett verschwunden, sodass die ITT-Probanden im Zeitraum Post-Prophylaxe im Mittel nur 0,05 (SD 0,34) behandlungsbedürftige Blutungen pro Jahr erfahren. Spontanblutungen sind gefährlich für Patienten mit schwerer Hämophilie A, sodass die deutliche Reduktion der behandelten Spontanblutungen durch BMN 270 einen erheblichen Einfluss auf die Patienten hat. Während zu Studieneinschluss die Patienten im Mittel 2,00 (SD 3,57) behandlungsbedürftige Spontanblutungen pro Jahr hatten, traten nach der Behandlung nur noch im Mittel 0,42 (SD 1,65) behandlungsbedürftige Spontanblutungen pro Jahr auf. Durch die Verringerung der Blutungsereignisse sinkt das Risiko der Patienten für Spontanblutungen, die eine Behandlung benötigen, in einem relevanten Ausmaß. Zu Baseline hatten die Patienten der ITT-Population im Mittel 3,41 (SD 8,96) zu behandelnde Blutungen, welche durch Trauma ausgelöst wurden. Im Post-Prophylaxe-Zeitraum sinkt der ABR auf 0,43 (SD 1,18) Trauma-bedingte Blutungen, welche eine FVIII-Ersatztherapie benötigen. Die ABR behandelter Blutungen nach Lokalisation und Art der Blutung nach der Behandlung mit BMN 270 weicht in der „Rollover“-Population nicht stark von der der ITT-Population ab. Auch die 270-201 Studie bestätigt die Ergebnisse der deutlichen Reduktion zu behandelnder Blutungen verschiedener Lokalisationen und Arten auf eine ABR von $< 0,5$.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die drastische Senkung der behandlungsbedürftigen Blutungen auf eine ABR <1 geht einher mit den Ergebnissen der gesteigerten Lebensqualität nach der Behandlung mit BMN 270. Hervorzuheben sind hier besonders die in der Studie 270-301 gemessene hochsignifikant gesteigerte körperliche Aktivität und Rollenfunktion ($p < 0,0001$) gemessen mittels des Haemo-QoL-A Fragebogens, welcher im Abschnitt Lebensqualität der Zusammenfassung näher beschrieben werden.

Insgesamt zeigt sich, dass die Rate der behandelten Blutungsereignisse nach der Infusion von BMN 270 sehr niedrig ist und insbesondere die niedrige Rate an Gelenkblutungen könnte klinisch von höchster Relevanz sein. Bereits eine oder zwei spontane Gelenkblutungen sind bei Patienten mit Hämophilie A langfristig mit Schädigungen der Gelenke verbunden und daher könnte die Minimierung der Häufigkeit von Gelenkblutungen das Fortschreiten der Arthropathie verhindern oder verlangsamen.

Jährliche Rate aller Blutungen, einschließlich behandelter und unbehandelter Blutungen

Bei der Betrachtung aller Blutungen zeigt sich, dass BMN 270 nicht nur bei den behandlungsbedürftigen Blutungen einen Vorteil gegenüber Baseline aufweist, sondern ebenso bei den gemeldeten Blutungen, die nicht behandelt wurden. Die gesamte Blutungsrate der ITT-Population reduziert sich von einer ABR zu Baseline von 5,97 (SD 11,06) auf eine Blutungsrate von 1,38 (SD 2,73), beziehungsweise von 5,36 (SD 6,93) auf eine Blutungsrate von 1,23 (2,54) in der „Rollover“-Population. Der Rückgang von -4,59 (SD 11,10), beziehungsweise -4,13 (SD 6,93) Blutungen pro Jahr hat einen erheblichen Einfluss auf die Patienten. In der Studie 270-201 wurden ausschließlich behandlungsbedürftige Blutungen erhoben.

Anteil Patienten ohne behandlungsbedürftige Blutungen

Durch die Therapie mit BMN 270 hatten 74,1 % der Rollover-Patienten der Studie 270-301 auch nach mehr als zwei Jahren nicht eine behandlungsbedürftige Blutung. In der gesamten ITT-Population lag der prozentuale Anteil bei 70,9 %. Nach Erreichen einer Faktor-VIII-Aktivität von ≥ 5 IE/dl durch die Therapie mit BMN 270, waren 4/7 Probanden der 6E13-Kohorte (57,1 %) im Nachbeobachtungszeitraum von ≥ 6 Jahren blutungsfrei.

Jährlicher exogener Faktor-FVIII-Verbrauch

Die Patienten mit schwerer Hämophilie A haben vor der Behandlung mit BMN 270 FVIII als Prophylaxe erhalten. Durch die Therapie mit BMN 270 sind alle Teilnehmer der Studie 270-201 frei von Prophylaxe. Zum vorliegenden Datenschnitt (15.11.2021) sind sechs (von $n=134$, <5%) Teilnehmer der Studie 270-301 in der Woche 58-165 nach dem Gentransfer zur Prophylaxe mit exogenem FVIII-Produkt zurückgekehrt.

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion des jährlichen FVIII-Verbrauchs (AFU) durch die Behandlung mit BMN 270. Während bei den Patienten der ITT-Population zu Baseline im Mittel ein AFU von 4113,69 IE/kg KG/Jahr (SD 1738,92) nötig war, reduzierte sich der Verbrauch um -4028,31 (SD 1735,80, $p < 00001$) auf eine mittlere AFU von 85,39 IE/kg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KG /Jahr (SD 229,80) im gesamten Nachbeobachtungszeitraum von zwei Jahren. Die Reduktion des FVIII-Verbrauchs um 97,9 % kann als dramatisch eingestuft werden und kann allein durch das Einwirken von Störfaktoren nicht erklärt werden. Die dramatische Reduktion des FVIII-Verbrauchs wurde auch in der Rollover-Population (98,2 %) und in der 6E13-Kohorte der 270-201 Studie (96,5 %) in einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Jahren festgestellt.

Nach den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer stellt die „Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben“ ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung dar. Gemäß AM-NutzenV liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, *eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung*, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen. Bei der 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. Mit BMN 270 ist es erstmals möglich, dass die Patienten langfristig, über sechs Jahre hinausgehend, auf die Prophylaxe und ständigen FVIII-Infusionen verzichten können. Dies stellt für die Patienten einen patientenrelevanten, beträchtlichen Zusatznutzen dar, da sie ein weitgehend normales Leben führen können und erfüllt ein übergeordnetes Ziel der Hämophilie-Behandlung in Deutschland. Zudem können die ständig erforderlichen Infusionen zu lokalen Infektionen und langfristig zu Vernarbungen der Venen führen, was durch die Einmalinfusion von BMN 270 verhindert wird.

Änderung des Jahresverbrauchs an FVIII-Ersatztherapien

Auch bei der jährlichen Rate der FVIII-Infusionen zeigt sich eine statistisch hochsignifikante Reduktion durch Behandlung mit BMN 270. Während die Probanden der ITT-Population zu Baseline im Mittel eine jährliche FVIII-Infusionsrate (AFR) von 137,55 (SD 57,04) Infusionen/Jahr aufwiesen, sinkt diese im Post-Prophylaxe-Zeitraum auf eine mittlere Rate von 3,03 (SD 8,95). Auch hier liegt mit einem Rückgang der Ersatztherapien mit 97,8 % ein dramatischer Effekt vor (98,1 % in der Rollover-Population). Der dramatische Effekt liegt auch in einem Zeitraum von 6 Jahren noch vor: die AFR geht in der 6E13-Kohorte der 270-201 Studie auf 4,53 im Schnitt (SD 7,99) zurück. Die Behandlung mit BMN 270 führt dazu, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie langfristig keine oder nur sehr wenige FVIII-Ersatztherapien mehr benötigen.

EQ-5D-5L VAS

In der Studie 270-301 wurde der Einfluss der BMN 270-Therapie auf die Patienten mit Hilfe des anerkannten Fragebogens EQ-5D-5L VAS erhoben. Hierbei wird deutlich, welchen Vorteil die Behandlung mit BMN 270 auf das Leben der Patienten mit schwerer Hämophilie A hat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenüber Baseline liegt mit $p=0,0018$ in der ITT-Population, beziehungsweise mit $p=0,0048$ in der Rollover-Population, ein statistisch signifikanter Vorteil zu Studienwoche 104 vor. Die Patienten erleben somit eine spürbare Verbesserung ihrer Lebenssituation durch die Behandlung mit BMN 270.

Work Productivity and Activity Impairment plus Classroom Impairment Questions: Hemophilia Specific (WPAI+CIQ:HS)

In der Studie 270-301 wurde mittels des WPAI+CIQ:HS-Fragebogens untersucht, inwiefern die Behandlung mit BMN 270 sich auf die Arbeitsfähigkeit und die Aktivitäten der Probanden auswirkt. Bei der „Beeinträchtigung der Aktivität“ kann eine statistisch signifikante Verbesserung zu Baseline von $p=0,02$ in der ITT-Population, beziehungsweise $p=0,0188$ in der Rollover-Population festgestellt werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten nach Behandlung mit BMN 270 aktiver am Leben teilnehmen können.

Änderung der hFVIII-Aktivität - Änderung der medianen hFVIII-Aktivität

Zur Bestimmung der hFVIII-Aktivität der Probanden wurden zwei Methoden verwendet: der chromogene Assay, sowie der einstufige Gerinnungstest. Durch die Anwendung beider Tests zeigt sich der signifikant positive Einfluss von BMN 270 nach Studienwoche 104 auf die mittlere FVIII-Aktivität im Vergleich zu dem Einschlusskriterium der Probanden, einer FVIII-Aktivität $\leq 1\%$ vor Beginn der FVIII-Prophylaxe. Zu Baseline konnten die Probanden nur durch die vorausgesetzte prophylaktische Einnahme von exogenem FVIII eine relevante hFVIII-Aktivität aufweisen. Nach Absetzen der FVIII-Prophylaxe, erreichten die Probanden im Rahmen der Studie 270-301 durch die Behandlung mit BMN 270 im Mittel eine FVIII-Aktivität von 22,74 (SD 32,79, chromogener Assay) bzw. 35,61 (SD 47,04, einstufiger Gerinnungstest) IE/dl im Nachbeobachtungszeitraum von ≥ 2 Jahren. Es zeigt sich, dass BMN 270 die endogene FVIII-Produktion langfristig stimuliert. Basierend auf den Ergebnissen der Studie 270-201 hält der Effekt der deutlich gesteigerten FVIII-Aktivität über sechs Jahre hinaus an. Im Mittel erreicht die FVIII-Aktivität nach nur einmaliger Infusion von BMN 270 Werte, die im Bereich der milden Hämophilie oder im Normbereich bei Gesunden liegen.

Da die FVIII-Aktivität mit der Häufigkeit spontaner Blutungen korreliert können aus dem Endpunkt Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von BMN 270 abgeleitet werden. Dieser Zusammenhang ist weithin akzeptiert und spiegelt sich in der weltweit gültigen Klassifizierung der Schwere der Hämophilie A nach der FVIII-Aktivität wider, u. a. auch in der deutschen „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“. Bei Patienten unter FVIII-Prophylaxe sinkt der FVIII-Wert zum Ende des Dosisintervalls hin häufig unter den kritischen Wert von 1 IE/dl, der schwere Hämophile A kennzeichnet. Demgegenüber bleiben die durchschnittlichen FVIII-Spiegel in der ITT-Population der Studie 270-301 auch ≥ 2 Jahre (in der ITT-Population, $n=134$, beziehungsweise ≥ 3 Jahre bei $n=17$) nach der einmaligen Infusion von BMN 270 im mittleren bis oberen Bereich der milden Hämophilie (15 % bis 50 %). Wie die Studie 270-201 zeigt, werden durch die Behandlung mit BMN 270 auch noch nach ≥ 6 Jahren FVIII-Aktivitätswerte, die einer milden Form der Hämophilie entsprechen, konstant gehalten. Die mittlere FVIII-Aktivität beläuft sich in der 6E13-Kohorte

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nach ≥ 6 Jahren auf 9,8 (SD 9,9), gemessen mittels chromogenen Assay. Bei Patienten mit einer milden Form der Hämophilie A treten Blutungen oft nur bei schweren Verletzungen oder Operationen auf. Da es sich bei der Hämophilie A um eine bislang nicht heilbare, genetische Erkrankung handelt, ist der Anstieg der FVIII-Aktivität nach der BMN 270-Infusion nicht durch Störgrößen erklärbar. Somit ist BMN 270 die erste krankheitsmodifizierende Therapie der Hämophilie A. Die Ergebnisse der Studie 270-301 und der Studie 270-201, machen einen nachhaltigen Effekt von BMN 270 deutlich, der über 6 Jahre hinausgehend anhält. Die Probanden profitieren auch nach der Zeitdauer von 6 Jahren von der Therapie: nicht ein Teilnehmer der Studie 270-201, beziehungsweise weniger als $<5\%$ der Teilnehmer der Studie 270-301 mussten bis zum vorliegenden Datenschnitt zur prophylaktischen Behandlung zurückkehren. Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der FVIII-Aktivität ein Zusatznutzen zugunsten von BMN 270.

Lebensqualität***Haemo-QoL-A***

In der Studie 270-301 wurde die Lebensqualität der Patienten mittels des etablierten und patientenrelevanten Fragebogens Haemo-QoL-A erhoben. Dieser Fragebogen stellt ein valides und geeignetes Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie A dar. Bei Männern mit schwerer Hämophilie A wurden unter Einsatz verteilungsbasierter Methoden minimal klinisch relevante Unterschiede (MID) von 5-7 bzw. 6-9 Punkten für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore bzw. die körperliche Funktionsfähigkeit berechnet. Eine aktuelle Untersuchung des Haemo-QoL, bei welchem der EQ-5D als Anker verwendet wurde, zeigt, dass ein klinisch relevanter Unterschied (CID, clinical important difference) bei dem Gesamtscore bei 5,5 liegt und für die einzelnen Domänen bei 6,0.

In der Studie 270-301 zeigt sich in Woche 52 im Gesamtscore des Haemo-QoL-A eine statistisch hochsignifikante Veränderung des LSM (kleinstes quadratisches Mittel) zu Baseline von 6,36 (95 % KI 4,75, 7,97, $p < 0,0001$) Punkten in der ITT-Population. Auch in Woche 104 kann eine statistisch hochsignifikante Veränderung im Gesamtscore des Haemo-QoL-A des LSM zu Baseline von 6,94 (95 % KI 5,34, 8,55, $p < 0,0001$) Punkten in der ITT-Population gemessen werden. Die Studie 270-201 stützt diese deutliche Veränderung im Gesamtscore und zeigt auch nach sechs Jahren (Woche 312) eine mittlere Veränderung zu Baseline von 6,78 (SD 15,58) Punkten. Es handelt sich somit um eine relevante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit schwerer Hämophilie A, die über 6 Jahre hinaus anhält.

Bei der Betrachtung der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-A-Fragebogens bestätigt sich der positive Effekt von BMN 270 in Woche 52 und in Woche 104. Die Patienten der Studie 270-301 stellen auch nach ≥ 2 Jahren eine statistisch signifikante Verbesserung ($p < 0,0001$) der körperlichen Funktionsfähigkeit fest. Auch nach 6 Jahren zeigt sich eine Verbesserung der mittleren Punktzahl der körperlichen Funktionsfähigkeit von 11,11 (SD 19,67) Punkten. Es zeigt sich ein konsistent positiver, signifikanter Effekt zugunsten von BMN 270. Die Rollenfunktionsfähigkeit der Patienten nach BMN 270-Infusion ist für mindestens zwei Jahre in der Studie 270-301 statistisch signifikant verbessert ($p < 0,0001$), dabei zeigt sich eine klinisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

relevante Veränderung des LSM zu Baseline von 7,50 (95 % KI 5,64, 9,37) Punkten. Studie 270-201 zeigt, dass auch nach ≥ 6 Jahren die Rollenfunktionsfähigkeit durch BMN 270 deutlich verbessert wird (Veränderung der Punktzahl zu Baseline von 11,17 Punkten (SD 17,33)). Im Haemo-QoL-A wird erhoben, inwiefern die Erkrankung sich auf die Sorgen der Patienten auswirkt. Zwei Jahre nach der einmaligen Infusion von BMN 270 kann eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in dieser Dimension des Fragebogens beobachtet werden (Δ Woche 104 LSM vs. Baseline 7,16 Punkte; 95 % KI 4,51, 9,81; $p < 0,0001$, ITT-Population). Auch nach 6 Jahren wird in der Studie 270-201 eine Verbesserung der Punktzahl im Aspekt „Sorgen“ von durchschnittlich 7,43 (SD 15,22) erzielt. Hinsichtlich der „Konsequenzen von Blutungen“ zeigt sich ein erheblicher Vorteil durch BMN 270, in der ITT-Population liegt eine statistisch signifikante Veränderung des LSM im Woche 104 zu Baseline von 10,11 (95 % KI 7,87, 12,34, $p < 0,0001$) Punkten vor. In der Studie 270-201 wird im Verhältnis zu Baseline eine Verbesserung der Punktzahl von durchschnittlich 5,71 Punkten (SD 23,79) nach 6 Jahren erzielt. Auch in der Haemo-QoL-Dimension „emotionale Auswirkungen“ kann in der ITT-Population der Studie 270-301 ein statistisch signifikanter Vorteil durch BMN 270 gegenüber Baseline festgestellt werden ($p < 0,0193$). Auch nach 6 Jahren werden bei Patienten der Studie 270-201 eine Verbesserung der Punktzahl in dieser Kategorie von 5,24 Punkten im Mittel (SD 19,04) festgestellt. Die Patienten der ITT-Population der Studie 270-301 berichtete auch nach zwei Jahren, dass sie statistisch signifikant weniger „Sorgen hinsichtlich der Behandlung“ ($p < 0,0001$) haben. Dieser Effekt zeigt sich in der Studie 270-201 deutlich im Zeitraum von vier Jahren. Die Hämophilie A ist mit Schmerzen verbunden. Im Haemo-QoL-Fragebogen wird der „Einfluss von Schmerzen auf Aktivitäten“ (hier ausschließlich in der Studie 270-301) erfasst. Durch die Therapie mit BMN 270 haben die Schmerzen einen statistisch signifikant geringeren Einfluss auf Schmerzen, sodass die Lebensqualität der Probanden deutlich verbessert ist ($p < 0,0001$).

Auf Basis der Ergebnisse der Studie 270-301 und der Studie 270-201 beeinflusst BMN 270 die gesundheitsbezogene Lebensqualität in allen untersuchten Dimensionen positiv über einen Zeitraum von 6 Jahren hinweg. Die Werte liegen nach der Infusion von BMN 270 in der Studie 270-301 alle oberhalb des Ausgangswerts. Die Änderungen des Haemo-QoL-A Gesamtscores sind dabei in Studie 270-301 in Woche 52 und 104 statistisch hochsignifikant. Zusätzlich dazu werden statistisch signifikante Verbesserungen in Woche 52 und 104 in verschiedenen Subdomänen des Haemo-QoL-A beobachtet. Zusammenfassend deuten die Ergebnisse auf einen Zusatznutzen von BMN 270 hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin.

Sicherheit und Verträglichkeit

In der Studie 270-301 zeigten alle (100 %) Patienten mindestens ein UE, davon trat bei 42 (31,3 %) Patienten der ITT-Population mind. ein UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. Bei 123 (91,8 %) Probanden traten behandlungsbedingte UEs auf, es kam innerhalb der Studie 270-301 jedoch zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Im Studienverlauf kam es bei 24 (17,9 %) Probanden der ITT-Population zu mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE), von diesen lag bei 5 (3,7 %) Patienten mindestens ein behandlungsbedingtes SUE vor. Bei 19 (14,2 %) Patienten trat ein SUE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. In der Studie 270-301

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kam es zu einem Todesfall. Der Proband verstarb durch Selbstmord aufgrund einer absichtlichen Überdosis Tabletten. In der Anamnese des Probanden wurden Depressionen festgestellt, die bereits zwei Jahre vor Studieneinschluss (seit September 2017) auftraten und die Berichten zufolge leicht und bei Studienbeginn medikamentös gut unter Kontrolle waren. Zusätzlich zu seinen begleitenden Medikamenten gegen Depressionen, Vortioxetin (von September 2017 bis Januar 2019), Fluoxetin (von Januar 2019 bis März 2019) und Escitalopram (ab März 2019), erhielt der Proband kurze Diazepam-Behandlungen (1-3 Tage) zur Behandlung der Depressionen. Der Proband erhielt während der Studie keine Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva. Am Studientag 214 entwickelte der Proband eine schwerwiegende Verschlechterung seiner zugrunde liegenden Depression, sowie nicht-schwerwiegende Angstzustände des Grades 3. Er wurde zur Beobachtung und Behandlung hospitalisiert bis zum Studientag 248, als der Zustand für behoben angesehen wurde. Am Studientag 251 wies sich der Proband mit einer schwerwiegenden Depression (CTCAE Grad 4) erneut ins Krankenhaus ein und wurde mit zusätzlichen Medikamenten für die Depression behandelt und am Studientag 301 wieder entlassen. Am Studientag 347 verschlimmerte sich die Depression des Probanden erneut und er wurde mit einer schwerwiegenden Depression des Grad 4 (beschrieben als schwere depressive Episode mit psychotischen mit psychotischen Symptomen) und einer nicht schwerwiegenden somatischen Symptomstörung des Grades 3 ins Krankenhaus eingeliefert. Am Studientag 391 wurde die Episode als beendet angesehen. Nach Einschätzung des Prüfers standen die depressiven Episoden und schweren depressiven Episoden nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit BMN 270, sondern im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden langjährigen Depression des Probandes. Am Studientag 669 wurde der Proband tot in seiner Wohnung aufgefunden. Laut Prüfarzt stand der Suizid nicht im Zusammenhang mit BMN 270 oder der Teilnahme an der Studie 270-301.

In der zulassungsrelevanten 6E13-Kohorte der Studie 270-201 zeigten ebenfalls alle Patienten (7/7, 100 %) mindestens ein UE, davon trat nur bei einem (14,3 %) Patienten der ITT-Population mindestens ein UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 auf. Bei 6 (85,7 %) Probanden traten behandlungsbedingte UEs auf, es kam innerhalb der Kohorte der Studie 270-201 jedoch zu keinen Therapieabbrüchen aufgrund von UEs. Im Studienverlauf kam es bei vier (57,1 %) Probanden zu mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE), von diesen lag bei keinem jedoch ein SUE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 vor. In der Studie 270-201 trat kein Todesfall auf.

In der Studie 270-301 wurden prädefinierte UE von besonderem Interesse (EOSI) erhoben. Bei 119 (88,8 %) Patienten konnte das EOSI „ALT erhöht“ festgestellt werden, davon waren bei 11 (8,2 %) Patienten die UEs von einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 . EOSIs der Kategorie „UEs im Zusammenhang mit der Leberfunktion“ traten bei 119 (88,8 %) Patienten auf, mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 bei 14 (10,4 %) Patienten. Bei 50 (37,3 %) Patienten konnte das EOSI „Infusion assoziiert Reaktionen“ festgestellt werden und bei 12 (9,0 %) „Infusionsbedingte Reaktionen“. Bei diesen beiden EOSI-Kategorien hatten jeweils 3 (2,2 %) Probanden ein UE des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 . Eine „systemische Überempfindlichkeit“ trat bei 7 (5,2 %) Probanden der Studie 270-301 auf, dabei hatten zwei (1,5 %) Patienten ein EOSI des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 . Fälle von Arzneimittelinduziertem Leberschaden entsprechend Hy's Law

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sind bislang weder in Studie 270-301 (mindestens Woche 104), noch in der Studie 270-201 (≥ 6 Jahre) beobachtet worden. Sowohl die Studie 270-301 als auch die Studie 270-201 liefern keine Hinweise dafür, dass BMN 270 zu irreversiblen Leberschädigungen führt. In beiden der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien, sind thromboembolische Ereignisse (EOSI) bis zum vorliegenden Datenschnitt bei keinem der Patienten aufgetreten und keiner der Patienten hat bislang gegen FVIII gerichtete neutralisierende Antikörper (EOSI) entwickelt.

Insgesamt ist das Nebenwirkungsprofil von BMN 270 als gut zu bewerten. Asymptomatisch erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte werden nach der Infusion von BMN 270 sehr häufig beobachtet, sind gut beherrschbar und führen nach derzeitigem Kenntnisstand nicht zu Leberschädigungen oder dauerhaften Störungen der Leberfunktion. Akut-Phase-Reaktionen auf BMN 270 sind in Einzelfällen zu erwarten, sind jedoch durch sorgfältige Überwachung des Patienten und entsprechende Sofortmaßnahmen ebenfalls beherrschbar. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass nach der Infusion von BMN 270 und infusionsbedingten unerwünschten Ereignissen keine spät folgenden UEs nach mehreren Jahren zu erwarten sind.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse

Obwohl die Erkrankung aufgrund ihrer X-chromosomalen Vererbung überwiegend Männern betrifft, unterscheidet sich das Krankheitsbild zwischen männlichen und weiblichen Betroffenen nicht. Daher sind die Ergebnisse der BMN 270-Studien auch auf Frauen mit schwerer Hämophilie A übertragbar.

Ältere Patienten mit schwerer Hämophilie A benötigen FVIII-Ersatztherapien entweder anlassbezogen oder je nach Schwere zur blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung ebenso wie jüngere Patienten. Der Bedarf könnte bei älteren Patienten aufgrund von Komorbidität höher sein als bei Jüngeren. Da BMN 270 insgesamt gut verträglich ist, bislang keine Hinweise auf thromboembolische Ereignisse vorliegen und der genetische Defekt bei jüngeren und älteren Hämophilie A-Patienten die gleichen Auswirkungen besitzt, wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf ältere Patienten ausgegangen.

Laut der EMA-Leitlinie stellen randomisiert kontrollierte Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Gentherapien den Idealfall dar. Andere Designs wie z. B. Vorher-Nachher-Vergleiche, bei denen jeder Patient als seine eigene Kontrolle dient, sind bei guter Begründung allerdings ebenfalls möglich. Bei den klinischen Studien 270-201 und 270 301, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, handelt es sich um einarmige Studien. Es wurde jedoch 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 Probanden der Studie 270-902 zu vergleichen, welche nicht in die Studie 270-301 aufgenommen wurden, keine Antikörper gegen AAV5 aufwiesen, eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 6 Monaten hatten, und keine fehlenden Daten für Variablen aufwiesen (n=73). Zu den Ausgangsmerkmalen, die für den Propensity Score herangezogen wurden, gehörten das Alter, der Body-Mass-Index, das Vorhandensein von Problemgelenken, die Region, frühere Behandlungen, Inanspruchnahme von Behandlungen und der ABR behandelte Blutungen. Die Variablen wurden auf der Grundlage einer statistischen Analyse (d. h. einer schrittweisen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Regression) und der klinischen Relevanz ausgewählt. Die Kontrollkohorte wurde anhand der standardisierten Mortalitätsrate neu gewichtet, um sie an die Ausgangsmerkmale der Interventionskohorte anzupassen. Insgesamt waren die Ergebnisse ähnlich wie in der Studie 270-301, wobei BMN 270 im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe mit einer Verringerung der mittleren ABR von -3,6 sowohl für behandelte Blutungen (0,8 vs. 4,4, $p < 0,001$) als auch für alle Blutungen, inklusive der nicht behandelten Blutungen, (1,4 vs. 5,0, $p < 0,001$) verbunden war. Ebenso war BMN 270 mit einem höheren Anteil von Patienten ohne behandelte Blutungsereignisse (79,5 % gegenüber 32,9 %, absoluter Unterschied 46,6 %, $p < 0,001$) und einem höheren Anteil von Patienten ohne jegliche Blutungsereignisse (52,7 % gegenüber 28,5 %, absolute Differenz 24,2 %, $p = 0,003$) im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe.

Darüber hinaus wurde in einem adjustierten indirekten Vergleich die Studie 270-301 (modifizierte Behandlungsabsicht ausschließlich HIV-positiver Probanden [mITT], $n = 132$) mit den aggregierten Ausgangsmerkmalen verglichen, die für die HAVEN 3-Gruppe D ($n = 63$, 1,5 mg/kg wöchentlich) berichtet wurden. Zu den Ausgangsmerkmalen, die für den Abgleich herangezogen wurden, gehörten das Alter, die Rasse, der Body-Mass-Index (BMI), die Blutungshäufigkeit und vorherige Behandlungen, was zu einer effektiven Stichprobengröße (ESS) von 76,2 führte. Nach dem Matching war die mittlere ABR für behandelte Blutungen, alle Blutungen und behandelte Gelenksblutungen für BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab niedriger. Insbesondere war die mittlere ABR für alle Blutungen (unabhängig davon, ob die Blutungen mit FVIII behandelt wurden) für BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab signifikant niedriger (1,82 vs. 3,30, Ratenverhältnis [RR] 0,55, 95 % Konfidenzintervall [KI] 0,33-0,93). Nach dem Matching waren die Teilnehmer der 270-301-Studie im Vergleich zur HAVEN-3-Studie bei allen Blutungsarten mit höherer Wahrscheinlichkeit blutungsfrei. Insbesondere war der Anteil der Teilnehmer mit null behandelten Blutungsereignissen (80 % gegenüber 56 %, Odds Ratio [OR] 3,25, 95 % KI 1,53-6,90) und null behandelten gemeinsamen Blutungsereignissen (86 % gegenüber 68 %, OR 2,75, 95 % KI 1,20-6,31) bei BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab deutlich höher. Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (bei der das Alter aus dem Matching entfernt wurde, was den ESS auf 111,5 erhöhte) die Analyse des Basisfalls und zeigen, dass BMN 270 im Vergleich zu Emicizumab mit einer niedrigeren mittleren ABR und einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden ist, dass die Teilnehmer bei allen Blutungssubtypen blutungsfrei sind (HAVEN 3 Gruppe D, $n = 63$) (Publikation von COMP noch ausstehend).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Schwere Hämophilie A wird international und auch in Deutschland über eine FVIII-Aktivität von 1 IE/dl oder niedriger definiert. Daher kann von einer Vergleichbarkeit der Studienpopulationen mit der deutschen Zielpopulation ausgegangen werden. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Studienteilnehmer handelt es sich um Weiße. Von den insgesamt 48 Studienzentren der Studie 270-301 befanden sich 35 (73 %) in hochentwickelten westlichen Ländern (inkl. Australien), davon 16 (33,3 %) in Europa. Alle 6 Studienzentren der Studie 270-201 befanden sich im Vereinigten Königreich. Es wird angenommen, dass Patienten mit schwerer Hämophilie A in hochentwickelten westlichen Ländern mit vergleichbar leistungsfähigen Gesundheitssystemen optimal mit FVIII-Ersatztherapien und anderen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungen versorgt werden. Daher wird auch hinsichtlich der vorherigen FVIII-Prophylaxe grundsätzlich von einer Vergleichbarkeit mit dem deutschen Versorgungskontext ausgegangen, es ergeben sich für die vorliegenden Datenschnitte jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der retrospektiven Datenerhebung zur Vortherapie. Falls es dennoch kleine Unterschiede zwischen der FVIII-Vorbehandlung in den BMN 270-Studien und Deutschland geben sollte, z. B. hinsichtlich der Dosierung, ist dies für den Endpunkt „Zahl der FVIII-Infusionen“ von untergeordneter Bedeutung, da Patienten mit schwerer Hämophilie FVIII-Ersatztherapien regelmäßig einsetzen sollten (d. h. häufige Infusionen bis zu mehrmals wöchentlich), um Blutungen und die damit verbundenen Spätfolgen möglichst zu vermeiden.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Schwere Hämophilie A geht mit spontan auftretenden Blutungen, wie lebensbedrohlichen Hirnblutungen einher. Die Prophylaxe mit FVIII-Faktorprodukten stellt bei Hämophilie A weltweit den Goldstandard dar, wobei die mehrmals wöchentlichen oder zumindest regelmäßig

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erforderlichen Infusionen für die Patienten allerdings sehr belastend sein können. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der verfügbaren Faktor-Produkte sind auch bei Einsatz von Formulierungen mit verlängerter Halbwertszeit weiterhin häufige Infusionen nötig. Da der genetische Defekt bei Hämophilie A nicht heilbar ist, sind die Patienten lebenslang auf exogene Faktor-Präparate angewiesen. Laut der Leitlinie der Bundesärztekammer erfolgt die Therapie der milden und mittelschweren Hämophilie in erster Linie bei Bedarf, eine blutungsverhütende Dauerbehandlung (Prophylaxe) wird jedoch bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie empfohlen. Übergeordnete Therapieziele sind in Deutschland die Verhütung von Blutungen, die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen und die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Durch die Prophylaxe wird die Anzahl der Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A nachgewiesenermaßen vermindert. Durchbruchblutungen treten jedoch weiterhin auf, insbesondere wenn die FVIII-Spiegel zum Ende des Dosisintervalls der FVIII-Ersatztherapie hin unter 1 IE/dl absinken. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe sinken die FVIII-Plasmaspiegel durchschnittlich über 16,5 bzw. fast 60 Stunden pro Woche unter die kritischen Werte von 1 bzw. 5 IE/dl. Blutungen in Gelenken führen langfristig zu irreversiblen Gelenkschäden und damit einhergehend zu Behinderungen. Nach Untersuchungen aus Deutschland zeigen Hämophilie-Patienten selbst bei frühzeitiger Einleitung der blutungsvorbeugenden Dauerbehandlung nach 10 Jahren Gelenkschäden. Daher besteht insbesondere bei der schweren Form der Hämophilie A ein hoher, bislang ungedeckter medizinischer Bedarf. Es wird eine wirksamere, dabei gut verträgliche und anwenderfreundlichere Therapie benötigt, die den Patienten ein weitgehend normales Leben ohne ständige Infusionen erlaubt. Sowohl die europäische Arzneimittelagentur (EMA) als auch die amerikanische Arzneimittelagentur (FDA) haben einem beschleunigten Zulassungsverfahren von BMN 270 auf Basis der verfügbaren Evidenz zugestimmt, da Valoctocogen Roxaparvovec den lang erhofften Durchbruch bei Hämophilie A bieten könnte.

Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter FVIII-Prophylaxe konnte ein Zusammenhang zwischen der Therapietreue der Patienten und niedrigen FVIII-Spiegeln sowie einer erhöhten Blutungsneigung gezeigt werden. Adhärenz-Probleme sind aufgrund der einmaligen Infusion von BMN 270 unter ärztlicher Aufsicht ausgeschlossen.

In der Gesamtschau vermindert BMN 270 bei einem akzeptablen und gut beherrschbaren Nebenwirkungsprofil das Blutungsrisiko einschließlich der prognostisch sehr ungünstigen Gelenkblutungen und stimuliert die endogene FVIII-Expression langfristig in einem Bereich, der dem unteren Normbereich bis zu einer leichten Hämophilie A zuzuordnen ist. Unter FVIII-Prophylaxe sinken die FVIII-Spiegel zum Ende des Dosisintervalls häufig auf unter 1 IE/dl ab, was sich sowohl auf die Blutungsneigung als auch das Risiko, an Hämarthrose zu erkranken, negativ auswirkt. Durch BMN 270 werden FVIII-Talspiegel unter 1 IE/dl bei den meisten Patienten vermieden. Dies spiegelt sich auch in der geringen Zahl an Blutungen einschließlich Gelenkblutungen nach Behandlung mit BMN 270 wider. Die Erhebung des EQ-5D-5L VAS zeigt eine deutliche Verbesserung durch die BMN 270-Therapie auf den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aktuellen Gesundheitszustand. Die positiven Effekte von BMN 270 auf die **Blutungsneigung, FVIII-Aktivität und EQ-5D-5L VAS** werden als **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** eingestuft.

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte durch den Haemo-QoL-A-Fragebogen, welcher bestätigt, dass die Patienten mit schwerer Hämophilie A durch BMN 270 eine relevante und signifikante Verbesserung der Lebensqualität erfahren. In dem Bereich **Lebensqualität** wird der Effekt von BMN 270 als **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** eingestuft.

Die Zahl der erforderlichen FVIII-Infusionen wird durch BMN 270 „dramatisch“ reduziert. Die Zahl der Infusionen ist für die Patienten direkt relevant und ein weitgehender Verzicht auf FVIII-Ersatztherapien stellt einen patientenrelevanten Nutzen dar, da dies den Patienten erstmals ein weitestgehend normales Leben ohne ständige Infusionen und den damit verbundenen Risiken ermöglicht. Dies könnte sich auch in den Analysen des Haemo-QoL-A-Fragebogens widerspiegeln, die zum Teil deutliche Trends zugunsten von BMN 270 zeigen, vorbehaltlich der oben genannten Unsicherheiten. Hinsichtlich der Rate der erforderlichen **FVIII-Infusionen wird das Ausmaß des Zusatznutzens von BMN 270 als beträchtlich eingeschätzt.**

Insgesamt liegt für die Behandlung mit BMN 270 ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** in der Indikation der Erwachsenen ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Hämophilie ist eine seltene, X-chromosomal vererbte Blutungsstörung, die durch einen Mangel des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII), Hämophilie A, oder des Gerinnungsfaktors IX (FIX), Hämophilie B gekennzeichnet ist. Die Hämophilie A kommt mit 80-85 % häufiger vor, der Anteil der Hämophilie B liegt bei etwa 15-20 %. Die Faktordefizite sind das Ergebnis pathogener Varianten in den F8- und F9 Genen für Gerinnungsfaktoren. Die World Federation of Hemophilia (WFH) geht davon aus, dass weltweit ca. 1.125.000 Männer mit Hämophilie betroffen sind, von denen allerdings die meisten nicht diagnostiziert sind, darunter schätzungsweise 418.000 Männer mit schwerer Hämophilie.

Die Krankheit wird X-chromosomal, rezessiv vererbt und betrifft in erster Linie Männer. Frauen sind sehr selten betroffen, da ihr zweites X-Chromosom in der Regel unverändert ist und den Fehler „ausgleicht“. Frauen können jedoch als weibliche Überträgerinnen (Konduktorinnen) das veränderte Gen an ihre Kinder weitergeben. Spontane Mutationen in dem F8-Gen können eine Hämophilie A ebenfalls hervorrufen. Insgesamt ist etwa 1 von 5.000-10.000 männlichen Neugeborenen von der Krankheit betroffen.

Da die Hämophilie auf den Mangel eines einzigen Genproduktes, FVIII, resultierend aus Mutationen des entsprechenden Gens, zurückzuführen ist, eignet sich die Erkrankung grundsätzlich für die Behandlung mit einer Gentherapie. Die Ausprägung der Gerinnungsstörung korreliert mit der FVIII-Aktivität. FVIII stellt einen essenziellen Kofaktor in der Blutgerinnungskaskade dar.

Die Zielpopulation von Valoctocogene Roxaparvovec umfasst alle erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem FVIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Ziel der Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie ist die Vermeidung von Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen sowie der Erhaltung/Wiederherstellung der Gelenkfunktion. Um dies zu erreichen, wird gemäß internationalen Leitlinien empfohlen, den Faktorspiegel im Rahmen einer Substitutionstherapie oder der Therapie mit Emicizumab oberhalb von 1 % zu halten, weil damit Blutungen vermieden werden können. Die Leitlinie der BÄK empfiehlt, dass die Talspiegel oberhalb von 3-5 % liegen sollten. Statt einer fixen Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht werden heute individualisierte Therapieschemata empfohlen, um bessere Ergebnisse zu erreichen und um besser auf die Bedürfnisse der Patienten einzugehen. Dabei spielt der Phänotyp ebenso eine Rolle wie der Lebensstil und die Lebensumstände, die Einfluss auf die Art der Therapie haben können. Mit der Vermeidung von Blutungen werden Arthropathien und langfristige Komplikationen vermieden und die Lebensqualität der Patienten verbessert sich. Bereits die Umstellung von einer on-demand Therapie auf eine prophylaktische Therapie bringt für die Patienten Vorteile bei der Vermeidung von Blutungen und in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität. Auch die Umstellung auf Faktorpräparate mit einer verlängerten Halbwertszeit und damit einer Verringerung der Applikationsfrequenz scheint mit Vorteilen für die Patienten verbunden zu sein.

Dennoch gibt es nach wie vor Probleme in der Behandlung der Hämophilie A. Zum einen können mit den verfügbaren Therapien nicht alle Blutungen bei den Patienten vermieden werden. Ein Therapieziel von 3-5 % Faktoraktivität lässt sich nur erreichen, wenn die Applikationsfrequenz selbst bei Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit verkürzt wird oder wenn die Dosis deutlich erhöht wird. Beides ist mit hohen Kosten verbunden. Zudem gibt es auch in klinischen Studien Patienten, die auf die verfügbaren Therapien nicht in gleicher Weise ansprechen: Die Rate der Patienten mit „zero bleeds“ ist in den randomisiert kontrollierten Studien immer noch vergleichsweise niedrig und es gibt Patienten, die auch unter Therapie viele Blutungen erfahren. Zusammenfassend besteht in der Behandlung der Hämophilie A nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf, der mit der Belastung durch Blutungen, Gelenkschäden und -schmerzen, der Belastung durch Prophylaxe, psychischen und physischen Einschränkungen und Einschränkungen in der Lebensführung zusammenhängt, die alle zu einer verminderten HRQoL (gesundheitsbezogene Lebensqualität) führen.

Hier bietet Valoctocogen Roxaparvovec eine Alternative, um diesen ungedeckten medizinischen Bedarf in der Behandlung von Hämophilie A zu adressieren. Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine monogene Erkrankung, für die eine Gentherapie als eine optimale Behandlungsalternative erscheint. Der Gentransfer beruht auf einem AAV5-Vektor, welche einzelsträngige DNA enthält, die für den menschlichen Gerinnungsfaktor FVIII kodiert. AAV5 hat einen Lebertropismus. Im Zellkern verschmelzen die Gensequenzen, so dass

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

doppelsträngige, zirkuläre Vektorgenome als Episome außerhalb des Genoms vorliegen. Die episomale DNA wird transkribiert und translatiert, so dass es zu einer stabilen Expression des Gerinnungsfaktors kommt.

Zum einen können durch die einmalige Gentherapie Faktorspiegel erreicht werden, die dauerhaft oberhalb der in den Leitlinien formulierten Grenzen liegen. Zum anderen wird nicht nur die Blutungsrate, sondern auch der Anteil blutungsfreier Patienten durch diese Form der Behandlung optimiert. Dadurch verbessert sich die Lebensqualität der Patienten, die Belastungen, die durch die prophylaktische Therapie entstehen, werden reduziert, und Gelenkerkrankungen können vermieden werden.

Bei einer Gentherapie ist die Dauerhaftigkeit der Therapie von entscheidender Bedeutung. Modellberechnungen zufolge beträgt die mittlere Wirkdauer (d. h. die mittlere Zeit bis zur Rückkehr zur Prophylaxe) der Therapie 15,9 Jahre.

Patienten mit Hämophilie A haben somit die Möglichkeit, mit einer Einmaltherapie Faktorspiegel mit einer langanhaltenden Wirksamkeit zu erreichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	458 - 697
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Nicht quantifizierbar	458 - 697
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	2.250.671,16 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Nicht zutreffend ^b	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Nicht zutreffend ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Angaben zum Jahresverbrauch einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfallen, da gemäß Verfahrensordnung des G-BA eine solche in Fall eines Orphan Drugs nicht benannt werden muss.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Alle im folgenden Abschnitt angegebenen Informationen sind, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation für Valoctocogen Roxaparvovec entnommen. Dabei wurden die Abschnitte 4.2–4.7, 4.9, 6.2–6.4 und 6.6 der Fachinformation berücksichtigt. Der Verweis auf Abschnitte bezieht sich auf die jeweiligen Abschnitte in der Fachinformation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung der Behandlung soll unter Beobachtung eines Arztes/einer Ärztin erfolgen, der/die Erfahrungen mit der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen hat. Dieses Arzneimittel sollte in einer Situation verabreicht werden, in der Personen und Ausrüstung für eine sofortige Behandlung infusionsbedingter Reaktionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

ROCTAVIAN sollte nur an Patienten verabreicht werden, bei denen mithilfe eines validierten Assays die Abwesenheit von Anti-AAV5-Antikörpern nachgewiesen wurde.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von ROCTAVIAN beträgt 6×10^{13} Vektorgenome pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht, verabreicht in einer einzigen intravenösen Infusion.

Berechnung der Dosis für den Patienten in Millilitern (ml) und erforderliche Anzahl von Durchstechflaschen

- Berechnung des Dosisvolumens des Patienten in ml:

Körpergewicht in kg multipliziert mit 3 = Dosis in ml

Der Multiplikationsfaktor 3 entspricht der Dosis pro Kilogramm (6×10^{13} vg/kg) dividiert durch die Menge an Vektorgenomen pro ml ROCTAVIAN-Lösung (2×10^{13} vg/ml).

- Berechnung der Anzahl der aufzutauenden Durchstechflaschen:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisvolumen des Patienten (ml), dividiert durch 8 = Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen (aufrunden auf die nächsthöhere Ganzzahl von Durchstechflaschen).

Der Divisor 8 errechnet sich aus dem extrahierbaren Mindestvolumen von ROCTAVIAN pro Durchstechflasche (8 ml).

Tabelle 1-13: Beispiele für das Dosisvolumen und die Anzahl der aufzutauenden Fläschchen

Gewicht des Patienten	Dosisvolumen für den Patienten in ml (Körpergewicht multipliziert mit 3)	Anzahl aufzutauender Durchstechflaschen (Dosisvolumen dividiert durch 8)
70 kg	210 ml	27 Durchstechflaschen (aufgerundet von 26,25)

Absetzen von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika

Beim Absetzen von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika sollten Ärzte folgendes beachten:

- eine ausreichend hohe Faktor-VIII-Aktivität des Patienten zur Vermeidung spontaner Blutungsepisoden
- die Wirkdauer der Faktor-VIII-Konzentrate/Hämostatika

Besondere Patientengruppen*Patienten mit Beeinträchtigung der Leber*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec bei Patienten mit Lebererkrankungen wurden nicht untersucht. Valoctocogen Roxaparvovec ist bei Patienten mit akuten oder unkontrollierten chronischen Leberinfektionen und bei Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dieses Arzneimittel wird für Patienten mit anderen Lebererkrankungen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Ältere Menschen

Für ältere Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Für Patienten im Alter ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ROCTAVIAN muss als intravenöse Infusion verabreicht werden. Nicht als intravenöse Push-Injektion oder Bolusinfusion anwenden.

Dieses Arzneimittel ist in einer Situation zu verabreichen, in der Personen und Ausrüstung für eine sofortige Behandlung infusionsbedingter Reaktionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Verabreichung von ROCTAVIAN kann mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 1 ml/min begonnen werden, die alle 30 Minuten um 1 ml/min auf maximal 4 ml/min gesteigert werden kann. Die Infusion kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn bei dem Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Ausführliche Hinweise zur Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aktive Infektionen, entweder akut oder unkontrolliert chronisch; oder Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose (siehe Abschnitt 4.4).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patienten mit vorbestehenden Antikörpern gegen das Kapsid des AAV5-Vektors

Die Erfahrungen mit Patienten mit vorbestehenden Antikörpern gegen das Kapsid des AAV5-Vektors sind begrenzt. Von den Studien 270-201 und 270-301 waren Patienten mit beim Screening nachweisbaren Anti-AAV5-Antikörpern ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1).

Eine Bildung von Anti-AAV5-Antikörpern kann nach einer natürlichen Exposition stattfinden. Da noch nicht bekannt ist, ob oder unter welchen Umständen Valoctocogen Roxaparvovec bei Vorhandensein von Anti-AAV5-Antikörpern sicher und wirksam verabreicht werden kann, ist dieses Arzneimittel nicht für die Anwendung bei Patienten mit nachweisbaren Anti-AAV5-Antikörpern indiziert. Vor der Verabreichung muss die Abwesenheit von Antikörpern gegen AAV5 unter Anwendung eines geeigneten, validierten Assays nachgewiesen werden (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2).

Hepatische Reaktionen und potenzielle Auswirkungen von Lebererkrankungen oder hepatotoxischen Stoffen

Lebererkrankungen und hepatotoxische Substanzen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten vor, die Lebererkrankungen haben oder potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten (siehe Abschnitt 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von ROCTAVIAN unter diesen Umständen wurden nicht untersucht. Die Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec beruht auf der hepatozellulären Expression von hFVIII-SQ. Es ist nicht bekannt, in welchem Ausmaß eine verringerte Anzahl transduzierbarer Leberzellen (z. B. aufgrund einer Zirrhose) oder der Verlust transduzierter Leberzellen im Zeitverlauf (z. B. aufgrund einer aktiven Hepatitis oder der Exposition gegenüber hepatotoxischen Stoffen) die therapeutische Wirkung von Valoctocogen Roxaparvovec beeinträchtigen könnte.

Valoctocogen Roxaparvovec ist bei Patienten mit akuten oder unkontrollierten chronischen Leberinfektionen und bei Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Dieses Arzneimittel wird bei Patienten mit anderen Lebererkrankungen, auffälligen Leberwerten (ALT, AST, GGT oder Gesamt-Bilirubin über dem 1,25-Fachen der ONG bei mindestens 2 Messungen oder INR von 1,4 oder darüber) und bei Patienten mit einer Lebermalignität in der Vorgeschichte nicht empfohlen (siehe „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII“). Die Patienten sind vor der Verschreibung von Valoctocogen Roxaparvovec auf Lebermalignitäten zu screenen.

Vor der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit einer Lebererkrankung oder bei Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten, müssen Ärzte die Möglichkeit einer verringerten therapeutischen Wirkung und schwererwiegender hepatischer Reaktionen und die potenzielle Notwendigkeit zur Änderung der Begleitmedikation abwägen und bei Bedarf einen Auswaschzeitraum abwarten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Die Auswirkung des Konsums von Alkohol auf die Stärke und Dauer der therapeutischen Wirkung ist nicht bekannt. In klinischen Studien wurden einige ALT-Erhöhungen auf den Konsum von Alkohol zurückgeführt. Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens ein Jahr lang nach der Verabreichung dieses Arzneimittels auf den Konsum von Alkohol vollständig verzichten und nachfolgend den Alkoholkonsum begrenzen.

Hepatische Reaktionen

Nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec traten bei der Mehrzahl der Patienten (80 %) hepatische Reaktionen auf, die sich durch eine ALT-Erhöhung äußerten (siehe Abschnitt 4.8). Einige dieser Reaktionen standen im zeitlichen Zusammenhang mit einer verringerten Expression des transgenen Faktor-VIII-Proteins. Der Mechanismus dieser Reaktionen ist noch nicht bekannt.

Die ALT-Werte und die Faktor-VIII-Aktivität sollten nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec überwacht werden (siehe „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII“), und bei erhöhten ALT-Werten sollte nach Bedarf eine Kortikosteroidbehandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingeleitet werden, um hepatische Reaktionen zu kontrollieren und eine mögliche Abnahme der Transgen-Expression zu verhindern oder abzuschwächen.

Bei der Festlegung der Indikation und des Zeitpunkts für die Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec für den jeweiligen Patienten sollte der Arzt sichergehen, dass der Patient nach der Verabreichung für eine engmaschige Überwachung hepatischer Laborparameter und der Faktor-VIII-Aktivität zur Verfügung steht, und prüfen, ob die mit dem Kortikosteroid-Behandlungsschema einhergehenden Risiken für den jeweiligen Patienten akzeptabel sind. Die Erfahrungen mit Behandlungsschemata unter Anwendung anderer Immunsuppressiva sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8).

Faktor-VIII-Tests

Die von ROCTAVIAN erzeugte Faktor VIII-Aktivität im menschlichen Plasma fällt bei der Messung mit Einstufen-Clotting-Tests (OSA) im Vergleich zu Tests auf chromogenen Substraten (CSA) höher aus. In klinischen Studien zeigte sich über den gesamten Ergebnisbereich beider Testarten eine hohe Korrelation zwischen der Faktor-VIII-Aktivität im OSA-Test und derjenigen im CSA-Test. Für die klinische Routineüberwachung der Faktor-VIII-Aktivität kann jede der Testarten zum Einsatz kommen. Als Umrechnungsfaktor zwischen den Tests ergab sich aus den Ergebnissen klinischer Studien ungefähr folgender: $OSA = 1,5 \times CSA$. So ist beispielsweise eine im CSA-Test ermittelte Faktor-VIII-Aktivität von 50 IE/dl in einen OSA-Wert von 75 IE/dl umrechenbar. In klinischen Studien wurden im Zentrallabor die folgenden Tests angewendet: Ellagsäure für den OSA-Test (mit Silika und Kaolin wurden ähnliche Ergebnisse erhalten) und boviner Faktor IX für den CSA-Test (mit humanem Faktor IX wurden ähnliche Ergebnisse erhalten).

Bei der Umstellung von einem Hämostatikum (z. B. Emicizumab) vor Beginn der Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec sollten Ärzte die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels konsultieren, um eine potenzielle Störung des Tests auf Faktor-VIII-Aktivität während der Umstellungsphase zu vermeiden.

Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII

Im ersten Jahr nach der Verabreichung von ROCTAVIAN werden Leberwerte und Faktor VIII mit dem Ziel überwacht, ALT-Erhöhungen zu erkennen, die mit einem Absinken der Faktor-VIII-Aktivität einhergehen können und die Notwendigkeit des Einleitens einer Kortikosteroidbehandlung anzeigen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Nach dem ersten Jahr nach der Verabreichung werden Leberwerte und Faktor VIII mit dem Ziel überwacht, die Lebergesundheit bzw. das Blutungsrisiko routinemäßig zu beurteilen.

Vor der Verabreichung von ROCTAVIAN sollte ein Ausgangsstatus der Lebergesundheit (einschließlich Leberfunktionstests innerhalb von 3 Monaten vorher und Beurteilung des aktuellen Fibrosestatus, entweder mittels Bildgebung wie z. B. Ultraschall-Elastographie oder über Laborwerte, innerhalb von 6 Monaten vorher) festgestellt werden. Ziehen Sie die Durchführung von mindestens zwei ALT-Bestimmungen vor der Verabreichung in Erwägung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder bilden Sie den ALT-Ausgangswert des Patienten als Durchschnitt aus vorangegangenen ALT-Bestimmungen (beispielsweise über 4 Monate). Es wird empfohlen, die Leberfunktion in einem multidisziplinären Ansatz unter Hinzuziehung eines Hepatologen zu beurteilen, um die Überwachung optimal an den Zustand des jeweiligen Patienten anzupassen.

Es wird empfohlen, (wenn möglich) mit der Bestimmung der Leber-Ausgangswerte und der nachfolgenden Überwachung immer dasselbe Labor zu beauftragen, insbesondere während des Zeitraums der Entscheidung über eine Kortikosteroidbehandlung, um die Auswirkungen der Variabilität zwischen Labors zu minimieren.

Nach der Verabreichung sollten die ALT- und Faktor-VIII-Aktivitätswerte des Patienten gemäß Tabelle 1-14 überwacht werden. Nach der Verabreichung sollten die ALT-Werte und die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten gemäß Tabelle 1-14 überwacht werden. Zur Unterstützung der Interpretation der ALT-Ergebnisse sollten zusammen mit ALT auch die Aspartataminotransferase (AST) und die Kreatinphosphokinase (CPK) bestimmt werden, um alternative Ursachen von ALT-Erhöhungen (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) auszuschließen. Bei bestimmten ALT-Erhöhungen kann eine Kortikosteroidbehandlung angezeigt sein (siehe Kortikosteroidbehandlung). Während des Ausschleichens von Kortikosteroiden wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus oder gemäß klinischer Indikation empfohlen.

Die Verfügbarkeit des Patienten für eine engmaschige Überwachung hepatischer Laborparameter und der Faktor-VIII-Aktivität nach der Verabreichung sollte sichergestellt werden.

Tabelle 1-14: Überwachung von Leberfunktion und der Faktor VIII-Aktivität

	Bestimmungen	Zeitraum	Überwachungshäufigkeit^a
Vor der Verabreichung	Leberfunktionstests	Innerhalb von 3 Monaten vor der Infusion	Bestimmung des Ausgangswerts
	Aktueller Fibrosestatus	Innerhalb von 6 Monaten vor der Infusion	
Nach der Verabreichung	ALT und Faktor-VIII- Aktivität ^b	Erste 26 Wochen	Wöchentlich
		Wochen 26 bis 52 (Jahr 1)	Alle 2 bis 4 Wochen
		Jahr 1 bis Ende Jahr 2	<ul style="list-style-type: none"> Alle 3 Monate für Patienten mit Faktor VIII-Aktivität >5 IE/dl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Bestimmungen	Zeitraum	Überwachungshäufigkeit ^a
			<ul style="list-style-type: none"> • Eine häufigere Überwachung ist zu erwägen bei Patienten mit Faktor-VIII-Aktivität ≤ 5 IE/dl; die Stabilität der Faktor-VIII-Werte und Anzeichen von Blutungen sind ebenfalls zu berücksichtigen
		Nach Jahr 2	<ul style="list-style-type: none"> • Alle 6 Monate für Patienten mit Faktor VIII-Aktivität >5 IE/dl • Eine häufigere Überwachung ist zu erwägen bei Patienten mit Faktor-VIII-Aktivität ≤ 5 IE/dl; die Stabilität der Faktor-VIII-Werte und Anzeichen von Blutungen sind ebenfalls zu berücksichtigen
<p>^a Während des Ausschleichens von Kortikosteroiden wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus oder gemäß klinischer Indikation empfohlen. In Abhängigkeit von der individuellen Situation kann auch eine Anpassung der Überwachungshäufigkeit angezeigt sein.</p> <p>^b Zusammen mit ALT sollten auch AST und CPK bestimmt werden, um alternative Ursachen von ALT-Erhöhungen (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) auszuschließen.</p>			

Wenn ein Patient aus Gründen der Hämostaseregulation zur prophylaktischen Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika zurückkehrt, sollten die Überwachung und Versorgung gemäß den Anweisungen erfolgen, die für diese Wirkstoffe gelten. Zu einem jährlichen Gesundheits-Checkup sollten auch Leberfunktionstests gehören.

Variabilität der Faktor-VIII-Aktivität

Nach der Verabreichung wurde eine Variabilität der Werte der Faktor-VIII-Aktivität zwischen Patienten beobachtet, jedoch wurden keine potenziellen Variabilitätsfaktoren identifiziert. In der Studie 270-301 ließ sich die Variabilität zwischen Patienten nicht mit demographischen Daten, Baseline-Charakteristika der Patienten oder anderen prognostischen Faktoren erklären. Manche Patienten weisen nach der ROCTAVIAN-Behandlung möglicherweise eine niedrige Faktor-VIII-Aktivität auf, können aber dennoch einen klinischen Nutzen aufgrund einer geringeren Erfordernis von exogenem Faktor VIII und geringeren annualisierten Blutungsraten haben. Bei schwarzen Patienten in der Studienpopulation wurde ein Trend zu niedrigeren Faktor-VIII-Aktivitäten beobachtet. Angesichts der geringen Stichprobengröße, der begrenzten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anzahl Studienzentren, an denen schwarze Patienten aufgenommen wurden, des Vorhandenseins potentieller Störfaktoren und mehrerer Post-hoc-Analysen war dieser Trend nicht ausreichend, um aussagekräftige Schlussfolgerungen über die Unterschiede der Ansprechraten auf der Grundlage der Ethnie oder anderer vorhandener Faktoren, die die Faktor-VIII-Expression nach der Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec beeinflussen könnten, zu ziehen. Trotz der Unterschiede bei der Faktor-VIII-Aktivität waren die ABR und die annualisierte Faktor-VIII-Anwendung bei allen Ethnien ähnlich.

Kortikosteroid-Behandlung

zur Dämpfung potenzieller entzündlicher Reaktionen und einer damit verbundenen möglichen Abnahme der Faktor-VIII-Expression begonnen. Das empfohlene Kortikosteroid-Behandlungsschema basiert auf klinischer Erfahrung und wird hier angegeben. Es wird empfohlen, zu den Risiken und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen die Fachinformation des Kortikosteroids zu konsultieren.

Wenn der ALT-Wert eines Patienten das 1,5-Fache des Ausgangswerts (zur Definition des Ausgangswerts siehe den Abschnitt „Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII“ weiter oben) oder die ONG übersteigt, wird empfohlen, alternative Ursachen der ALT-Erhöhung (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) zu untersuchen. Es sollte eine Wiederholung der ALT-Laboruntersuchung innerhalb 24 bis 48 Stunden und, wenn klinisch angezeigt, die Durchführung zusätzlicher Tests zum Ausschluss alternativer Ätiologien erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn alternative Ursachen für die ALT-Erhöhung nicht zutreffen, sollte sofort ein Kortikosteroid-Behandlungsschema mit einer Tagesdosis von 60 mg Prednison (oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids) über 2 Wochen begonnen werden. Die Kortikosteroid-Tagesdosis kann, wie in Tabelle 1-15 ausgeführt, allmählich schrittweise gesenkt werden. Bei Patienten mit ALT-Ausgangswerten zwischen $>ONG$ und $1,25 \times ONG$ sollte mit dem in Tabelle 1-15 beschriebenen Kortikosteroid-Behandlungsschema begonnen werden, wenn ihr ALT-Wert auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts ansteigt.

Bei Patienten, die nach 5 Monaten keine Faktor-VIII-Aktivität von mindestens 5 IE/dl erreicht haben, hat die Verabreichung von Kortikosteroiden die Faktor-VIII-Expression nicht verbessert. Der Beginn einer neuen oder die Verlängerung der Kortikosteroidbehandlung nach Ablauf dieser 5 Monate ist in dieser Population von begrenztem Nutzen, außer bei signifikanten ALT-Erhöhungen oder bei Bedenken hinsichtlich der Lebergesundheit. Es gibt nur begrenzte Informationen über den Nutzen des Beginns einer neuen Kortikosteroidbehandlung nach dem ersten Jahr der Verabreichung von ROCTAVIAN.

Es liegen nur begrenzte Informationen hinsichtlich des Nutzens einer neu begonnenen Kortikosteroidbehandlung nach dem ersten Jahr nach Verabreichung von ROCTAVIAN vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Empfohlenes Kortikosteroid-Behandlungsschema als Reaktion auf ALT-Erhöhungen

	Schema (Prednison oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids)
Anfangsdosis^a	60 mg täglich über 2 Wochen
Ausschleichen^b	40 mg täglich über 3 Wochen 30 mg täglich über 1 Woche 20 mg täglich über 1 Woche 10 mg täglich über 1 Woche
<p>^a Wenn der ALT-Wert weiter steigt oder sich nach 2 Wochen nicht gebessert hat, nach dem Ausschluss alternativer Ursachen der ALT-Erhöhung die Kortikosteroiddosis bis maximal 1,2 mg/kg steigern.</p> <p>^b Wenn die ALT-Werte stabil bleiben, kann nach 2 Wochen ein Ausschleichen der Kortikosteroide begonnen werden. Wenn die ALT-Werte beginnen zu sinken, kann dies auch früher erfolgen. Die Ausschleichphase kann entsprechend dem Verlauf der Leberfunktion individualisiert erfolgen, wobei der Gesundheitszustand des Patienten, seine Kortikosteroidtoleranz und das Potenzial für Entzugssymptome berücksichtigt werden müssen.</p>	

Wenn Kortikosteroide kontraindiziert sind, könnten anderen immunsupprimierende Therapien erwogen werden. Es wird eine multidisziplinäre Konsultation unter Hinzuziehung eines Hepatologen empfohlen, um die Alternative zu Kortikosteroiden und die Überwachung optimal an den Zustand des jeweiligen Patienten anzupassen. Ein Absetzen der Kortikosteroide sollte auch erwogen werden, wenn diese nicht wirken oder nicht vertragen werden. Die Erfahrungen mit der Anwendung alternativer Immunsuppressiva sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8). Wenn der ALT-Wert sich auch nach 4 Wochen Kortikosteroid-Maximaldosis nicht bessert und über $3 \times \text{ONG}$ liegt, können alternative Immunsuppressiva erwogen werden und zusätzlich ist eine weitere Abklärung alternativer Ursachen der ALT-Erhöhung zu erwägen.

Untersuchungen zur Festlegung des optimalen Kortikosteroid-Behandlungsschemas laufen derzeit.

Die Eignung des Patienten zur Behandlung mit Kortikosteroiden, die für längere Zeit erforderlich sein könnten, sollte beurteilt werden. Es sollte sichergestellt werden, dass die mit dem beschriebenen Behandlungsschema einhergehenden Risiken für den jeweiligen Patienten voraussichtlich akzeptabel sind.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen auf Valoctocogen Roxaparvovec können sich auf verschiedene Weise manifestieren (z. B. Haut-, Schleimhaut-, Atemwegs-, gastrointestinale und kardiovaskuläre Manifestationen sowie Fieber) und können eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit, eine Unterbrechung der Infusion, eine pharmakologische Intervention und eine verlängerte Überwachung erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Patienten sind während und nach der Infusion auf mögliche akute Infusionsreaktionen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Entlassung des Patienten sollten diese Anweisungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegeben werden, dass bei einer neuen oder wieder auftretenden Reaktion ein Arzt aufzusuchen ist.

Risiko thrombotischer Ereignisse

Eine Zunahme der Faktor-VIII-Aktivität kann zum individuellen, multifaktoriellen Risiko des Patienten für venöse und arterielle thrombotische Ereignisse beitragen. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit relevanter Vorgeschichte venöser oder arterieller thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse oder bekannter Thrombophilie-Vorgeschichte vor.

Bei einigen Patienten kam es zu einer vorübergehenden Erhöhung der Faktor-VIII-Aktivität auf Werte oberhalb der ONG (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten vor und nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec auf Risikofaktoren für Thrombose und allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren beurteilt werden. Die Patienten sollten auf der Grundlage der erreichten Faktor-VIII-Werte entsprechend ihrem individuellen Zustand beraten werden. Die Patienten sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie bei sich Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf ein thrombotisches Ereignis hinweisen.

Empfängnisverhütung in Verbindung mit der Freisetzung transgener DNA im Sperma

Männliche Patienten sollten über die Notwendigkeit von Empfängnisverhütung bei sich und ihren Partnerinnen im gebärfähigen Alter informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Es liegen keine Erfahrungen mit der Spende von Blut oder von Organen, Geweben und Zellen für die Transplantation nach einer Gentherapie auf Basis eines AAV-Vektors vor. Aus diesem Grund dürfen Patienten, die mit diesem Arzneimittel behandelt wurden, kein Blut und keine Organe, Gewebe oder Zellen für die Transplantation spenden. Diese Information ist in der Patientenkarte vermerkt, die dem Patienten nach der Behandlung auszuhändigen ist.

Abwehrgeschwächte Patienten

In die klinischen Zulassungsstudien wurden keine abwehrgeschwächten Patienten, wie beispielsweise Patienten unter einer immunsuppressiven Behandlung innerhalb von 30 Tagen vor der Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec, aufgenommen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei diesen Patienten wurden nicht untersucht. Die Anwendung bei abwehrgeschwächten Patienten liegt im Ermessen des verschreibenden Arztes, der dabei die allgemeine Gesundheit des Patienten und dessen Möglichkeiten für die Anwendung eines Kortikosteroids nach der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec berücksichtigen muss.

HIV-positive Patienten

Im Rahmen der klinischen Studien wurden nur wenige HIV-infizierte Patienten mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelt. Bei einem dieser Patienten trat ein Anstieg von Leberenzymen auf, der auf eine Wechselwirkung mit Efavirenz im HIV-Behandlungsschema des Patienten hindeutete. Aufgrund des Risikos der Hepatotoxizität und der Auswirkung auf die Faktor-VIII-Expression sollte das vorhandene antiretrovirale Therapieschema des HIV-Patienten vor Beginn der Behandlung und nach der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec sorgfältig beurteilt werden. Der die HIV-Infektion behandelnde Arzt ist daraufhin zu konsultieren, ob ein weniger hepatotoxisches antiretrovirales Therapieschema für den Patienten verfügbar und geeignet wäre, und zu bitten, den Patienten bei entsprechender Indikation nach Möglichkeit auf dieses Schema umzustellen (siehe Abschnitte 4.5).

Patienten mit aktiven Infektionen

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von ROCTAVIAN bei Patienten mit akuten Infektionen (wie akuten Atemwegsinfektionen oder akuter Hepatitis) oder unkontrollierten chronischen Infektionen (wie chronischer aktiver Hepatitis B) vor. Es ist möglich, dass solche Infektionen die Reaktion auf Valoctocogen Roxaparvovec beeinträchtigen und seine Wirksamkeit mindern und/oder Nebenwirkungen verursachen. Dieses Arzneimittel ist daher bei Patienten mit solchen Infektionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Anzeichen oder Symptomen von akuten oder unkontrollierten chronischen aktiven Infektionen muss die Behandlung verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen oder unter Kontrolle ist.

Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren, Überwachung auf Inhibitoren

Patienten, die Inhibitoren (neutralisierende Antikörper) gegen Faktor VIII hatten, wurden von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt, ob oder in welchem Maße solche Inhibitoren die Sicherheit oder Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec beeinflussen.

Alle Patienten waren zu allen untersuchten Zeitpunkten nach der Infusion weiterhin negativ auf Faktor-VIII-Inhibitoren.

ROCTAVIAN ist nicht indiziert für die Anwendung bei Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte.

Nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec sollten die Patienten durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren überwacht werden.

Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten oder Hämostatika nach der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec

Nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec gilt Folgendes:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Faktor-VIII-Konzentrate/Hämostatika sollten im Falle von invasiven Verfahren, operativen Eingriffen, Traumata oder Blutungen entsprechend der aktuellen Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie und auf der Grundlage der aktuellen Faktor-VIII-Aktivität des Patienten angewendet werden.
- Wenn die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten dauerhaft unter 5 IE/dl liegt und bei dem Patienten wiederholt spontane Blutungsepisoden aufgetreten sind, sollten Ärzte die Anwendung von Faktor-VIII-Konzentraten/Hämostatika entsprechend der aktuellen Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie in Erwägung ziehen, um solche Episoden zu minimieren. Zielgelenke sollten gemäß den geltenden Behandlungsleitlinien behandelt werden.

Wiederholung der Behandlung und Auswirkung auf andere AAV-vermittelte Therapien

Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen eine Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec wiederholt werden kann und in welchem Ausmaß kreuzreaktive Antikörper mit den Kapsiden der AAV-Vektoren interagieren könnten, die in anderen Gentherapien zum Einsatz kommen, und gegebenenfalls deren Wirksamkeit beeinträchtigen könnten.

Maligntätsrisiko infolge der Vektorintegration

Eine Integrationsstellenanalyse wurde an Leberproben von 5 Patienten durchgeführt, die in klinischen Studien mit ROCTAVIAN behandelt worden waren. Die Proben wurden etwa 0,5–4,1 Jahre nach der Verabreichung gewonnen. In allen Proben wurde eine Vektorintegration in DNA des Humangenoms beobachtet.

ROCTAVIAN kann auch in DNA anderer menschlicher Körperzellen inserieren (dies wurde bei DNA-Proben aus der Ohrspeicheldrüse eines Patienten beobachtet, der in einer klinischen Studie mit ROCTAVIAN behandelt worden war). Die klinische Relevanz einzelner Integrationsereignisse ist bisher nicht bekannt, aber es wird eingeräumt, dass einzelne Integrationsereignisse möglicherweise zu einem Maligntätsrisiko beitragen könnten (siehe Abschnitt 5.3).

Bisher wurden keine Fälle von Malignitäten in Verbindung mit einer ROCTAVIAN-Behandlung berichtet. Im Falle, dass es zu einer Malignität kommt, sollte Kontakt mit dem Zulassungsinhaber aufgenommen werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Integrationsstellenanalyse zu erhalten.

Langzeit-Nachbeobachtung

Es wird erwartet, dass Patienten in ein Nachsorgeregister für Hämophiliepatienten über einen Zeitraum von 15 Jahren eingetragen werden, damit die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit dieser Gentherapie belegt werden kann.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 29 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vor der Anwendung von Valoctocogen Roxaparvovec sollte die bestehenden Arzneimittel des Patienten daraufhin überprüft werden, ob sie verändert werden sollten, um die in diesem Abschnitt beschriebenen, erwarteten Wechselwirkungen zu vermeiden.

Die Begleitmedikation von Patienten sollte nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec überwacht werden, insbesondere im ersten Jahr, und die Notwendigkeit einer Änderung der Begleitmedikation aufgrund der Leberwerte und des hepatischen Risikos des einzelnen Patienten sollte beurteilt werden. Wenn ein neues Arzneimittel hinzukommt, wird eine engmaschige Überwachung der ALT-Werte und der Faktor-VIII-Aktivität (z. B. wöchentlich bis zweiwöchentlich während des ersten Monats) empfohlen, damit potenzielle Auswirkungen auf beide Werte erkannt werden können.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen in vivo durchgeführt.

Isotretinoin

Bei einem Patienten wurde nach Beginn einer Behandlung mit systemischem Isotretinoin nach der Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec eine verminderte Faktor-VIII-Aktivität ohne ALT-Erhöhung festgestellt; die Faktor-VIII-Aktivität betrug 75 IE/dl in Woche 60 und sank nach Behandlungsbeginn mit Isotretinoin in Woche 64 vorübergehend auf <3 IE/dl ab. Nach dem Absetzen von Isotretinoin in Woche 72 besserte sich die Faktor-VIII-Aktivität auf 46 IE/dl in Woche 122. Isotretinoin kann die Expression einiger Gene modulieren. Isotretinoin wird für Patienten, die von ROCTAVIAN profitieren, nicht empfohlen, da es die Faktor-VIII-Expression beeinträchtigen kann. Die Anwendung von Therapien ohne Isotretinoin sollte erwogen werden.

Hepatotoxische Arzneimittel oder Substanzen

Die Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder hepatotoxische Substanzen anwenden, sind begrenzt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec unter diesen Umständen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einem HIV-positiven Patienten, der mit einem antiretroviralen Therapieschema bestehend aus Efavirenz, Lamivudin und Tenofovir behandelt wurde, traten in Woche 4 asymptotische Erhöhungen von ALT, AST und GGT des CTCAE-Grades 3 ($>5,0 \times \text{ONG}$) (CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, dt: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse) sowie eine Erhöhung des Bilirubins im Serum des Grades 1 ($>\text{ONG}$ und bis zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1,5 × ONG) auf, was auf eine Wechselwirkung mit Efavirenz hinweist (siehe Abschnitt 4.4). Die Reaktion sprach nicht auf eine Kortikosteroidbehandlung an, aber auf das Absetzen von Efavirenz und klang ab, nachdem auf ein antiretrovirales Therapieschema ohne Efavirenz umgestellt worden war. Bei der Behandlung des Patienten wurde später zurückgekehrt zur prophylaktischen Anwendung von Faktor VIII-Konzentraten/Hämostatika.

Vor der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec an Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder andere hepatotoxische Substanzen anwenden (einschließlich Alkohol, potenziell hepatotoxischer pflanzlicher Präparate und Nahrungsergänzungsmittel), und bei der Entscheidung über die Akzeptabilität solcher Substanzen nach der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec ist zu berücksichtigen, dass diese Substanzen die Wirksamkeit von Valoctocogen Roxaparvovec mindern und das Risiko schwerwiegender hepatischer Reaktionen erhöhen können, insbesondere im ersten Jahr nach Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die die Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden erhöhen oder verringern können

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Kortikosteroiden erhöhen oder verringern könnten (z. B. Wirkstoffe, die Cytochrom P450 3A4 induzieren oder inhibieren), können die Wirksamkeit des Kortikosteroid-Behandlungsschemas verringern oder seine Nebenwirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Vor der Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec ist auf einen aktuellen Impfschutz des Patienten zu achten. Der Impfplan des Patienten muss möglicherweise angepasst werden, wenn begleitend eine Immunmodulation durchgeführt wird (siehe Abschnitt 4.4). An Patienten unter Immunmodulation sollten keine Lebendimpfstoffe verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter

Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien/embryofetalen Studien an Tieren durchgeführt, um festzustellen, ob die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft für das Neugeborene schädlich sein könnte (theoretisches Risiko einer viralen Vektorintegration in fetale Zellen durch vertikale Übertragung). Außerdem sind keine Daten verfügbar, anhand derer eine bestimmte Dauer empfängnisverhütender Maßnahmen bei Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen werden könnte. Aus diesem Grund wird ROCTAVIAN bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

Empfängnisverhütung nach Verabreichung an Männer

In klinischen Studien wurde nach der Verabreichung von ROCTAVIAN vorübergehend transgene DNA im Sperma nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Verabreichung von ROCTAVIAN gilt:

- Behandelte, zeugungsfähige Patienten und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen mithilfe einer Doppelbarrieremethode eine Schwangerschaft verhüten oder verschieben und
- Männer dürfen keinen Samen spenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft vor. Es wurden keine Reproduktionsstudien mit ROCTAVIAN an Tieren durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel schädliche Auswirkungen auf den Fetus hat, wenn es während der Schwangerschaft verabreicht wird, oder ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. ROCTAVIAN darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Valoctocogen Roxaparvovec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. ROCTAVIAN soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine nichtklinischen oder klinischen Studien zur Bewertung der Wirkung von Valoctocogen Roxaparvovec auf die Fertilität durchgeführt (siehe „Empfängnisverhütung nach Verabreichung an Männer“).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie vorübergehender Präsynkope, Schwindelgefühl, Ermüdung und Kopfschmerzen, die kurz nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec beobachtet wurden, sollten Patienten angewiesen werden, bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie wissen, dass dieses Arzneimittel keine nachteiligen Auswirkungen auf sie hat (siehe Abschnitt 4.8).

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit der versehentlichen Infusion eines zu hohen Dosisvolumens vor. Die Behandlung einer Überdosierung, falls diese für notwendig erachtet wird, sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Der Erhalt von Dosen, die über den Empfehlungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

liegen, könnte zu höheren Faktor-VIII-Aktivitäten führen und theoretisch mit einem erhöhten Risiko thrombotischer Ereignisse einhergehen.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Auftauen: Die chemische und physikalische Stabilität nach dem Auftauen wurde für 10 Stunden bei 25 °C nachgewiesen, dies schließt die Aufbewahrung in der ungeöffneten Durchstechflasche, die Vorbereitungszeit zum Transfer in Spritzen und die Infusionszeit ein (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn nötig, kann eine ungeöffnete Durchstechflasche (mit nicht durchstochendem Stopfen) nach dem Auftauen gekühlt (2 °C bis 8 °C) bis zu 3 Tage aufrecht stehend und vor Licht geschützt (z. B. im Original-Umkarton) gelagert werden.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit nach dem Auftauen und

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Tiefgekühlt bei ≤ -60 °C lagern und transportieren. ROCTAVIAN muss gefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, damit gewährleistet ist, dass für die Verabreichung an den Patienten ein wirksames Arzneimittel zur Verfügung steht. Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren.

Im Original-Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufrecht stehend lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur HandhabungVor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Dieses Arzneimittel enthält gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

Während der Vorbereitung, Verabreichung und Entsorgung ist bei der Handhabung der Valoctocogen Roxaparvovec-Lösung sowie von Materialien, die mit der Lösung in Kontakt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gekommen sind (festes und flüssiges Abfallmaterial), eine Personenschutzrüstung (bestehend aus Kittel, Schutzbrille, Schutzmaske und Handschuhen) zu tragen.

ROCTAVIAN darf nicht dem Licht einer UV-Desinfektionslampe ausgesetzt werden.

Bei der Vorbereitung von ROCTAVIAN muss aseptisch vorgegangen werden.

Beim Aufbau des Infusionssystems ist zu gewährleisten, dass alle Oberflächen der Komponenten, die in Kontakt mit der ROCTAVIAN-Lösung kommen, aus den in Tabelle 1-16 aufgeführten, kompatiblen Materialien bestehen.

Tabelle 1-16: Kompatible Materialien für die Infusionssystem-Komponenten

Komponente	Kompatible Materialien
Spritzen für Infusionspumpen	Schaft aus Polypropylen mit einer Kolbenspitze aus synthetischem Gummi
Spritzenkappe	Polypropylen
Infusionsschläuche ^a	Polyethylen
Inline-Filter	Polyvinylidenfluorid-Filter mit Gehäuse aus Polyvinylchlorid
Infusionskatheter	Polymer auf Polyurethanbasis
Hähne	Polycarbonat
Kanülen zum Aufziehen aus den Durchstechflaschen	Edelstahl
^a Schlauchverlängerungen sollten eine Länge von ca. 100 cm nicht überschreiten.	

ROCTAVIAN sollte mit einer durchflussgesteuerten Spritzenpumpe infundiert werden.

ROCTAVIAN sollte unter Verwendung einer Spritzenpumpe infundiert werden, die eine Steuerung der Durchflussrate ermöglicht.

Die folgenden Spritzen müssen vorbereitet werden:

- Spritzen mit ROCTAVIAN (die Anzahl der Spritzen ist abhängig vom Dosisvolumen des Patienten).
- Eine Spritze mit einer Injektionslösung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) für die Spülung der Infusionsleitung nach Abschluss der ROCTAVIAN-Infusion.

Für die Infusion sind hochvolumige Inline-Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,22 Mikrometer erforderlich, deren maximaler Betriebsdruck sich für die Spritzenpumpe und die Pumpeneinstellungen eignet. Die Verfügbarkeit einer ausreichenden Anzahl Ersatzfilter entsprechend der Spezifikation des maximal filtrierbaren Volumens ist zu gewährleisten.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierAuftauen und Inspektion

ROCTAVIAN muss bei Raumtemperatur aufgetaut werden. Die Durchstechflaschen nicht auf andere Art und Weise auftauen oder anwärmen. Die Auftauzeit beträgt ca. 2 Stunden.

- Jede Durchstechflasche vor dem Auftauen im Original-Umkarton lagern. ROCTAVIAN ist lichtempfindlich.
- Die erforderliche Anzahl Durchstechflaschen aus den Umkartons nehmen.
- Die Durchstechflaschen und ihre Kappen auf Beschädigungen prüfen. Bei Beschädigungen das Arzneimittel nicht verwenden.
- Die Durchstechflaschen aufrecht hinstellen. Um den Auftauprozess zu optimieren, die Durchstechflaschen in gleichmäßigen Abständen aufstellen oder in Gestellen platzieren, die Raumtemperatur haben.
- Kontrollieren, ob alle Durchstechflaschen aufgetaut sind. Es dürfen keine Eiskristalle sichtbar sein. Jede Durchstechflasche sehr vorsichtig 5-mal umdrehen, um den Inhalt zu mischen. Ein Schäumen muss unbedingt vermieden werden. Die Lösung vor dem Fortfahren ca. 5 Minuten ruhen lassen.
- Dann den Inhalt der vollständig aufgetauten Durchstechflaschen prüfen. Die Durchstechflasche nicht verwenden, wenn die Lösung nicht klar sowie farblos bis blassgelb ist oder wenn Partikel sichtbar sind.

Aus Gründen der mikrobiologischen Sicherheit ist die aufgetaute Lösung so lange in den Durchstechflaschen zu belassen, bis sie zur Infusion in Spritzen aufgezogen werden muss.

Zeitfenster für die weitere Vorbereitung und Verabreichung

Nach dem Auftauen ist die Infusion der Lösung innerhalb der Stabilitätsgrenze von 10 Stunden bei 25 °C zu abzuschließen (siehe Abschnitt 6.3). Die Infusionszeit hängt vom Infusionsvolumen, der Infusionsgeschwindigkeit und der Reaktion des Patienten ab und kann beispielsweise 2 bis 5 Stunden betragen, bei Patienten über 100 kg auch länger.

Aufziehen in Spritzen

Das gesamte berechnete Dosisvolumen von ROCTAVIAN aus den Durchstechflaschen langsam mithilfe von scharfen Kanülen der Stärke 18 bis 21 G in die Spritzen aufziehen.

Einsetzen des Inline-Filters und Vorfüllen des Infusionssystems

- Den Inline-Filter in der Nähe der Infusionsstelle einsetzen.
- Die Schlauchleitung und den Filter mit ROCTAVIAN vorfüllen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Wenn während der Infusion ein Filter gewechselt werden muss, ist für das Vorfüllen und Spülen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu verwenden.

Verabreichung

- Dieses Arzneimittel nicht verabreichen, bevor die Lösung Raumtemperatur erreicht hat.
- Die Lösung ist über eine geeignete periphere Vene unter Anwendung eines Infusionskatheters und einer programmierbaren Spritzenpumpe zu infundieren.
- Die Infusion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min beginnen. Wenn dies gut vertragen wird, kann die Geschwindigkeit alle 30 Minuten um 1 ml/min auf maximal 4 ml/min gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn es bei einer infusionsbedingten Reaktion klinisch indiziert ist, ist die Geschwindigkeit zu reduzieren oder die Infusion zu stoppen und sind bei Bedarf zusätzliche Arzneimittel wie systemische Antihistaminika, Kortikosteroide und/oder intravenöse Flüssigkeiten zu verabreichen, um die Infusionsreaktion zu behandeln, bevor mit der Infusion fortgefahren wird. Wenn mit der Infusion fortgefahren wird, ist mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min zu beginnen und es ist zu erwägen, für die restliche Infusion eine bekanntermaßen vertragene Geschwindigkeit beizubehalten.
- Um zu gewährleisten, dass der Patient die vollständige Dosis erhält, ist nach der Infusion des Volumens der letzten Spritze mit ROCTAVIAN durch dasselbe Schlauchsystem und denselben Filter bei derselben Infusionsgeschwindigkeit ein ausreichendes Volumen Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung zu infundieren.
- Während der nachfolgenden Beobachtungszeit den venösen Zugang liegen lassen (siehe Abschnitt 4.4).

Zu ergreifende Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Verschüttete ROCTAVIAN-Lösung muss immer mit einem saugfähigen Tupfer aufgewischt werden und der benetzte Bereich muss zunächst mit einer Chlorbleichelösung und dann mit alkoholgetränkten Tüchern desinfiziert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterialien, die in Kontakt mit ROCTAVIAN gekommen sind (festes und flüssiges Abfallmaterial), sind in Übereinstimmung mit den örtlichen Richtlinien für pharmazeutische Abfälle zu entsorgen.