

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)

BioMarin International Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	21
2.4 Referenzliste für Modul 2	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Schweregrade der Hämophilie	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	20
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	21

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Intrinsischer und extrinsischer Weg in der Blutgerinnungskaskade.....	9
Abbildung 2-2: Berg- und Talspiegel in der FVIII-Aktivität im Laufe der FVIII-Substitutionstherapie.....	12
Abbildung 2-3: Biologie und Herstellung von Adeno-assoziierten Viren (AAV).....	17
Abbildung 2-4: Struktur des AAV5-hFVIII-SQ Vektorgenoms.....	18
Abbildung 2-5: AAV Gentransfer.....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Assembly-aktivierendes Protein
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5
AAV5-hFVIII-SQ	AAV5 Vektor mit Faktor VIII Sequenz
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BDD	B-Domäne-deletiert
Ca ²⁺	Kalzium
DNA	Deoxyribonucleic acid
cap	Offenes Leseraster, das für Strukturproteine des AAV kodiert
dl	Deziliter
EHL	Verlängerte Halbwertszeit (<i>extended half-life</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FII	Prothrombin
FIIIa	Aktivierter Gerinnungsfaktor III
FVa	Aktivierter Gerinnungsfaktor V
FVIIa	Aktivierter Gerinnungsfaktor FVII
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FVIIIa	Aktivierter Gerinnungsfaktor VIII
FIX	Gerinnungsfaktor FIX
FIXa	Aktivierter Gerinnungsfaktor FIX
FX	Gerinnungsfaktor FX
FXa	Aktivierter Gerinnungsfaktor FX
FXI	Gerinnungsfaktor FXI
FXII	Gerinnungsfaktor FXII
FXIIIa	Aktivierter Gerinnungsfaktor XIII
FXa:FVa	Prothrombinase-Komplex
hFVIII-SQ	Humaner Faktor VIII, bei dem die B-Domäne durch die SQ-Linkersequenz ersetzt wurde
HLP	Hybrider humaner leberspezifischer Promotor
HMWK	hochmolekulares Kininogen (<i>high molecular weight kininogen</i>)
IE	Internationale Einheit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ITR	Invertierte terminale Repeats
kb	Kilobase
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
NIH	National Institute of Health
ORF	Offenes Leseraster (<i>open reading frame</i>)
PK	Präkallikrein
PL	Phospholipid
PZN	Pharmazentralnummer
rAAV	Rekombinantes Adeno-assoziiertes Virus
rep	Offenes Leseraster, das für Nicht-Strukturproteine des AAV kodiert
rFVIII	Rekombinanter Faktor VIII
RNA	Ribonucleic acid
SF-9	Insektenzelllinie <i>Spodoptera frugiperda</i>
SMA	Spinale Muskelatrophie
SHL	Standard-Halbwertszeit (<i>standard half-life</i>)
SpA	synthetisches Polyadenylierungssignal
SQ	14 Aminosäure lange Linkersequenz mit Furin Schnittstelle, die die B-Domäne ersetzt
TF	Gewebefaktor (<i>tissue factor</i>)
TFPI	Inhibitor des Gewebefaktorweges (<i>tissue factor pathway inhibitor</i>)
VP1-3	Strukturproteine des AAV
vWF	von Willebrand-Faktor
WFH	World Federation of Hemophilia
vg	Vektorgenom

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Valoctocogen Roxaparvovec
Handelsname:	ROCTAVIAN®
ATC-Code:	B02XX^a
^a ergänzende alphanummerische Zeichen liegen noch nicht vor.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16142653	EU/1/22/1668/001	8 ml Infusionslösung mit 2×10^{13} Vektorgenomen pro ml (16×10^{13} Vektorgenome pro 8 ml)	1 Durchstechflasche

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®) ist indiziert für die Behandlung der schweren Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5) [1]. Faktor VIII (FVIII) ist ein Domänenprotein, das sich aus den Abschnitten A1-A2, B, A3 und C1-C2 zusammensetzt. Bei der aktivierten Form von FVIII ist die B-Domäne abgespalten. Valoctocogen Roxaparvovec ist eine Gentherapie auf der Basis eines AAV-Vektors (Adeno-assoziiertes Virus), der als Genfahre fungiert. Der Vektor ist replikationsinkompetent und besteht aus einem AAV-Serotyp-5-Kapsid, welches ein Transgen enthält, das für eine Variante des humanen Gerinnungsfaktors VIII kodiert, bei dem die B-Domäne durch eine 14 Aminosäuren lange (SQ-) Linkersequenz ersetzt wurde (hFVIII-SQ) [2]. Nach der einmaligen intravenösen Verabreichung schleusen die Vektoren die Transgene in Leberzellen und es bilden sich im Zellkern Episome. Als Folge beginnen die Zellen mit der kontinuierlichen Produktion von FVIII. Bei den behandelten Patienten wird so die Hämostase wiederhergestellt.

Primäre Hämostase

Die Hämostase wird in zwei Phasen, die primäre und die sekundäre Hämostase, eingeteilt. Die primäre Hämostase stellt das Anfangsstadium der Blutstillung dar, welche durch die Bildung eines Thrombozyten-Thrombus (Thrombozyten = Blutplättchen, Thrombus = Gerinnsel) an der Stelle des verletzten Blutgefäßes definiert ist und in der der Austritt von Blut verhindert wird. Die drei wesentlichen Schritte der primären Hämostase beinhalten die Vasokonstriktion, die Thrombozytenadhäsion und die Thrombozytenaggregation. Die Vasokonstriktion der verletzten Gefäße führt zu einer Verengung der Gefäßabschnitte vor der Läsion und damit zu einer Verlangsamung des Blutstroms. Die Thrombozyten haften an der Verletzungsstelle des Endothels mit Hilfe des Proteins von Willebrand-Faktor (vWF) aneinander (Thrombozytenadhäsion), werden durch die Abgabe gerinnungsfördernder Substanzen ins Blut aktiviert und vernetzen sich letztlich untereinander durch Fibrinogenmoleküle (Aggregation). Somit verschließt sich die Wunde [3].

Hier betroffen: Sekundäre Hämostase (plasmatische Gerinnung)

Die sekundäre Hämostase, die plasmatische Gerinnung, beinhaltet die proteolytische Gerinnungskaskade, welche die Stabilisierung des Thrombus durch die Bildung von Fibrin bewirkt. Ziel ist die Bildung eines stabilen Aggregats aus Fibrin und Thrombozyten, welches der dauerhaften Stillung der Blutung dient. Das unlösliche Fibrin bildet ein Netz, das in und um den Thrombozyten-Thrombus herum eingebaut wird. Die primäre und sekundäre Hämostase laufen gleichzeitig ab und sind miteinander verknüpft [4].

Die Blutgerinnungskaskade kann auf zwei Wegen aktiviert werden, durch das extrinsische (Gewebsverletzung) und durch das intrinsische System, welche im Rahmen der Hämostase parallel ablaufen. Die extrinsische Aktivierung der Gerinnungskaskade wird durch die Bindung des aktivierten Faktor FVIIa (FVIIa) an den Gewebefaktor (tissue factor, TF) vermittelt. Der TF:FVIIa-Komplex aktiviert wiederum sowohl Faktor X (FX) als auch Faktor IX (FIX). Der zweite Weg, der so genannte intrinsische Weg, wird durch den aktivierten FVIII (FVIIIa) vermittelt, der als Kofaktor fungiert und die Aktivierung von FX durch aktivierten FIX (FIXa) erheblich beschleunigt. Nach der Aktivierung durch einen oder beide Wege ist der aktivierte FX (FXa) am Prothrombinase-Komplex (FXa:FVa) beteiligt, der in Gegenwart von Kalzium (Ca^{2+}) und Phospholipiden (PL) Prothrombin (FII) in Thrombin umwandelt. Letzteres wiederum spaltet Fibrinogen in lösliche Fibrinmonomere, die durch den aktivierten Faktor XIII (FXIIIa) vernetzt werden und einen Thrombozyten-Fibrin-Thrombus bilden (siehe Abbildung 2-1) [5].

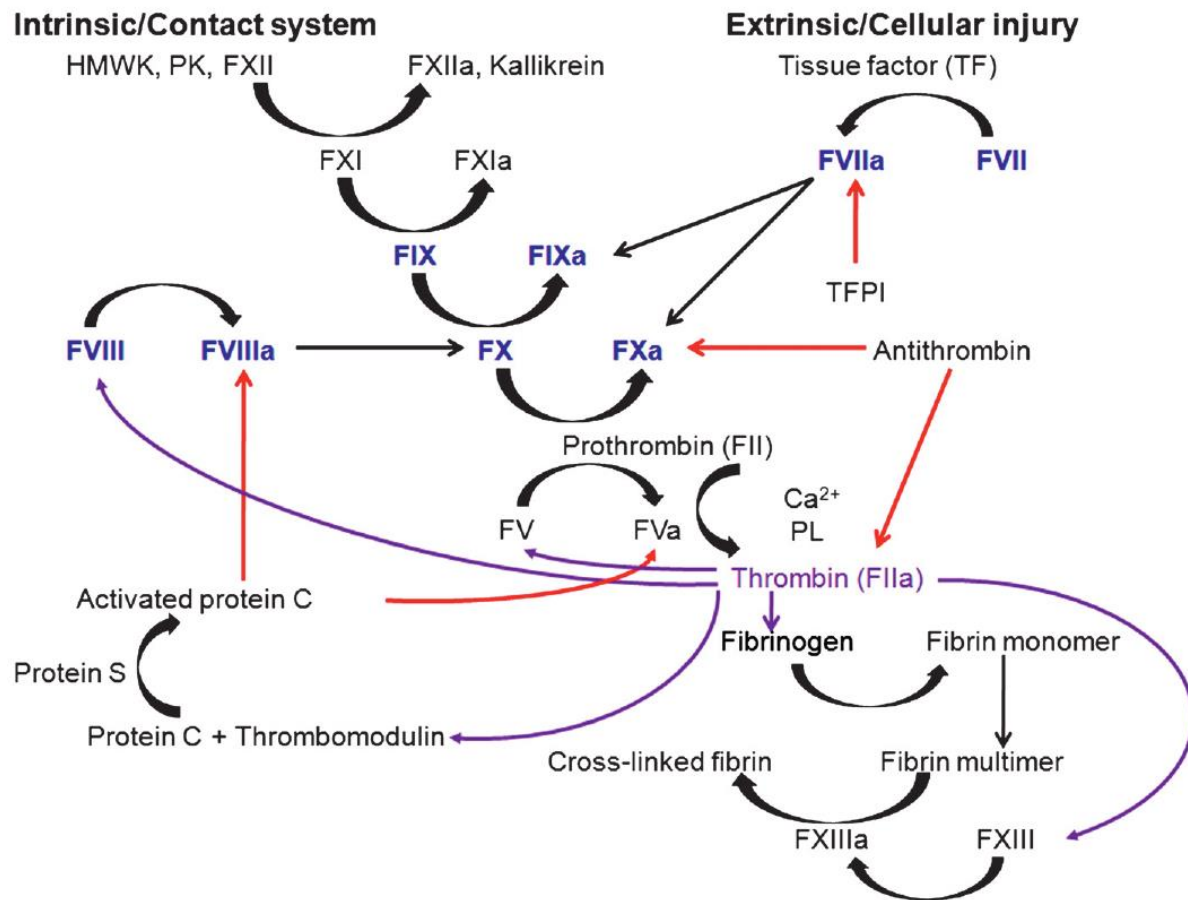


Abbildung 2-1: Intrinsischer und extrinsischer Weg in der Blutgerinnungskaskade

Schwarzer Pfeil = Umwandlung oder Aktivierung der Faktor- oder Kofaktorfunktion; rote Pfeile = Wirkung von Inhibitoren; violette Pfeile = verschiedene Funktionen des Thrombins. HMWK: Hochmolekulares Kininogen (high molecular weight kininogen); PK: Prekallikrein; TF: Gewebefaktor (tissue factor); TFPI: Inhibitoren des Gewebefaktorweges.

Quelle: Nichols et al. 2009 [5]

Pathophysiologie der Hämophilie A

Hämophilie A ist eine seltene X-chromosomal vererbte Gerinnungsstörung, die durch eine Mutation im *Faktor8*-Gen, welches für den FVIII kodiert, verursacht wird. Die Mutation führt zum Verlust oder zu einer verminderten Funktionsfähigkeit von FVIII. Dieser ist ein wesentlicher Glykoprotein-Kofaktor in der Gerinnungskaskade, weshalb die Mutation zu einem lebenslang erhöhten Risiko führt, dass spontan auftretende Blutungen nicht oder verzögert gestillt werden [6, 7]. Das erhöhte Blutungsrisiko führt zudem zu Gelenkschädigungen aufgrund von Einblutungen und Schmerzen der Patienten [6].

Bei Hämophilie A-Patienten ist die primäre Hämostase, d. h. die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten intakt, während die sekundäre Hämostase insuffizient ist. Bei einer sekundären Hämostaseinsuffizienz wird der Thrombozyten-Thrombus nicht ausreichend durch Fibrin verstärkt, da aufgrund des FVIII-Mangels keine ausreichende Menge an Thrombin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

für die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin gebildet wird und sich kein unlöslicher Thrombus bilden kann. Thrombozyten-Fibrin-Thromben mit einer schwachen Struktur lösen sich leicht auf, was die Blutstillung verhindert. Die Dauer und das Ausmaß der Blutung hängen dabei von der Ausprägung des FVIII-Mangels ab. Es können spontane oder traumatische Blutungen in Gelenke, Muskeln, Weichteile und anderen Organen auftreten, die schwerwiegende Folgen für die Patienten haben.

Die schwere Hämophilie A hat eine geschätzte Prävalenz bei der Geburt von etwa 1:10.000 in Europa, wobei aufgrund des X-chromosomalen rezessiven Vererbungsmusters vorwiegend Jungen und Männer betroffen sind [6, 8]. Heterozygote Frauen sind auf Grund ihres zweiten gesunden X-Chromosoms klinisch meist unauffällig und sind somit Konduktorinnen.

FVIII wird hauptsächlich von den Endothelzellen in der Leber synthetisiert [9-12]. Er ist einer der größten Gerinnungsfaktoren (2.332 Aminosäuren, Molekulargewicht von 293 kDa), der im Blutkreislauf in Verbindung mit dem vWF in einem nicht-kovalenten Komplex vorliegt [13, 14]. Der vWF schützt FVIII vor einer vorzeitigen Proteolyse und transportiert ihn zu den Stellen, an denen das Endothel verletzt wird. Die aktive Form FVIIIa spielt eine essentielle Rolle im intrinsischen Weg der Blutgerinnungskaskade [13]. Die Halbwertszeit des physiologischen FVIII beträgt etwa 12 Stunden [15, 16].

Schweregrad der Hämophilie

Eingeteilt wird die Hämophilie A, abhängig von der Höhe der restlichen FVIII-Aktivität, in einen schweren, moderaten oder leichten Phänotyp. Patienten mit schwerer Hämophilie A, die etwa die Hälfte aller Hämophilie-A-Fälle ausmachen, und fast ausschließlich (96 %) männlich sind, weisen eine FVIII-Aktivität von < 1 % des Normalwertes auf und leiden häufig unter spontanen Blutungen [17, 18]. Personen mit mäßiger FVIII-Aktivität (1-5 %) bluten bei leichten Traumata, aber selten spontan (siehe Tabelle 2-3). Der milde Phänotyp (FVIII: ≥ 5 IE/dl [15], beziehungsweise FVIII: 5 - < 40 % [6]) ist nur mit Blutungen nach einem Trauma oder einer größeren Operation assoziiert.

Tabelle 2-3: Schweregrade der Hämophilie

Schweregrad	FVIII-Spiegel	Blutungsepisoden
Schwer	< 1 IE/dl (< 0,01 IE/ml) oder < 1 % des Normalwertes	Spontane Blutungen in Gelenke oder Muskeln
Moderat	1-5 IE/dl (0,01-0,05 IE/ml) oder 1-5 % des Normalwertes	Gelegentliche spontane Blutungen; Blutungen bei kleineren Traumata oder Operationen
Mild	5-40 IE/dl (0,05-0,40 IE/ml) oder 5-<40 % des Normalwertes	Schwere Blutungen bei schweren Traumata oder Operationen; seltene spontane Blutungen
IE: Internationale Einheiten		
Quelle: Srivastasa et al. 2020 [6]		

Der natürliche Verlauf von unbehandelten Personen mit einer schweren Hämophilie A ist gekennzeichnet durch lebenslang wiederkehrende Einblutungen in Weichteile, Muskeln und Gelenke, die häufig in einer hämophilen Arthropathie verschiedener Gelenke enden. Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für intrakranielle und andere viszerale Blutungen, die zu einem frühen Tod führen können [19, 20]. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, in welcher FVIII-Ersatztherapien noch nicht in großem Umfang verfügbar waren, war die Lebenserwartung von Hämophilen im Vergleich zu der allgemeinen männlichen Bevölkerung sehr gering (< 30 Jahre) [21-23]. Noch heute haben Patienten mit schwerer Hämophilie A eine Lebenserwartung, die unterhalb der der Durchschnittsbevölkerung liegt, weshalb es einer Optimierung der Therapieoptionen bedarf [8, 24].

Aktuelle Therapieoptionen für schwere Hämophilie A

Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A wird der Mangel an plasmatischem Gerinnungsfaktor FVIII durch Substitution mit plasmatischem oder rekombinanten FVIII therapiert. Dafür gibt es unterschiedliche Therapieschemata: die prophylaktische Therapie, die weiter in die primäre, sekundäre und tertiäre prophylaktische Therapie unterteilt wird, die episodische Gabe im Akutfall, sowie die periodische Gabe (Zeitraum von nicht mehr als 45 Wochen im Jahr) [6, 15, 25]. Dabei ist der in den aktuellen Leitlinien empfohlene Behandlungsstandard die prophylaktische Substitutionstherapie mit dem intravenös verabreichten Gerinnungsfaktor FVIII, um ein durchgängiges Mindestniveau an FVIII zu erreichen. Mit der prophylaktischen Substitutionstherapie werden bessere Behandlungsergebnisse erzielt als mit der episodischen Behandlung (on-demand) [26, 27]. Im Vergleich zu Hämophilie A-Patienten ohne FVIII-Inhibitoren, die eine on-demand Therapie erhalten, berichten Patienten, die prophylaktisch behandelt werden, über eine bessere physische Gesundheit und eine geringere Beeinträchtigung bei sportlichen Aktivitäten [28-30]. Bei der FVIII-Substitutionstherapie werden FVIII-Talspiegel von 3-5 IE/dl (3-5 %) angestrebt, um spontane Blutungen und Blutungsepisoden zu minimieren und Gelenkschäden zu verhindern [6, 15, 31]. Jedoch lässt

sich das Therapieziel von 3-5 % Faktoraktivität nur erreichen, wenn die Applikationsfrequenz selbst bei Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit verkürzt wird oder wenn die Dosis deutlich erhöht wird. Laut der Leitlinie der World Federation of Hemophilia (WFH) soll das Therapieschema daher patientenindividuell auf Grundlage der Aktivitäten, des Lebensstils und der PK-Verarbeitung des Faktors angepasst werden [6].

FVIII-Präparate haben eine relativ kurze Halbwertszeit, die dazu führt, dass FVIII-Aktivität im Blut im Rahmen einer Substitutionstherapie nicht konstant ist. Die Menge an FVIII nimmt im Blut stetig ab, bis eine neue Infusion erfolgt. Als Talspiegel bezeichnet man den niedrigsten FVIII-Spiegel vor der nächsten Infusion (siehe Abbildung 2-2). Zu diesem Zeitpunkt ist das Risiko für Blutungen höher als kurz nach einer Infusion (Berg). Niedrige FVIII-Talspiegel limitieren die Patienten in ihren Aktivitäten, schränken sie in ihrer Freiheit ein und verursachen eine substantielle psychische Belastung durch die Angst vor auftretenden Blutungen [6].

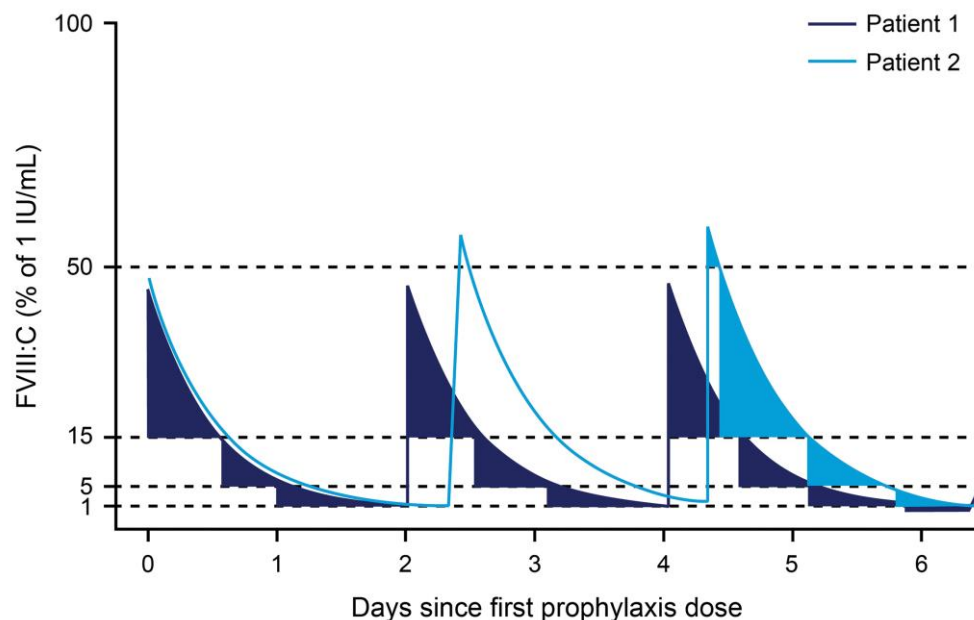


Abbildung 2-2: Berg- und Talspiegel in der FVIII-Aktivität im Laufe der FVIII-Substitutionstherapie

Für zwei repräsentative Patienten wird die erste Woche unter prophylaktischer Behandlung dargestellt, die dreimal wöchentlich rekombinantes FVIII (Turoctocog alfa) erhalten. Die vorhergesagten Profile der FVIII:C-Aktivität wurden aus den Angaben der Patienten in ihren Tagebüchern über die Dosierung und den Zeitpunkt der Dosierung berechnet. Beide Patienten wiesen in der ersten Woche ein Dosierungsintervall von 2-2-3 Tagen auf, obwohl die letzten beiden Dosen bei Patient 2 später und höher waren als bei Patient 1. Die Dreiecke stellen die Fläche unter der Kurve von FVIII:C dar, die zum mittleren FVIII:C-Wert für jeden Bereich beiträgt. Die horizontale Spanne jedes Dreiecks definiert die Zeit, die im jeweiligen FVIII:C-Bereich verbracht wurde. Sowohl die Fläche unter der Kurve als auch die Zeitspannen wurden über Dosierungsintervalle und Patientenjahre hinweg berechnet. Die Abbildung zeigt die FVIII:C-Talspiegel vor jeder Dosis Turoctocog alfa.

Quelle: Tiede et al. 2021 [32]

Eine Optimierung in der Therapie von Hämophilie-A-Patienten lässt sich durch höhere FVIII-Talspiegel, beziehungsweise die Absenz von Talspiegeln erzielen [33]. Dennoch lassen sich auch bei höherer Faktoraktivität Blutungen beobachten, so dass auch Faktorspiegel oberhalb von 5 % nicht garantieren, dass keine Blutungen auftreten [34]. Zusätzlich kann mangelnde Therapietreue bei Patienten unter prophylaktischer FVIII-Substitutionstherapie zu einer längeren Periode mit subtherapeutischen FVIII-Leveln unter 1 IE/dl und erhöhten Blutungen in Folge führen [35]. Dabei treten auch bei deutschen Patienten mit schwerer Hämophilie A unter prophylaktischer Therapie im Mittel 4,5 (SD 5,3) Blutungen pro Jahr auf [36].

FVIII-Präparate können entweder aus humanem Blutplasma gewonnen werden, oder rekombinant hergestellt werden. Gegenwärtig stehen verschiedene plasmatische, sowie rekombinante FVIII-Präparate (rFVIII) mit unterschiedlichen pharmakokinetischen Eigenschaften als therapeutische Optionen zur Verfügung. Es gibt rFVIII-Präparate mit Standard-Halbwertszeit (SHL) und rFVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (EHL). Die WFH-Leitlinie empfiehlt bei einer prophylaktischen Behandlung mit plasmatischen oder rFVIII-Produkten, die eine SHL von ungefähr 8-12 Stunden haben, drei bis viermal pro Woche zu infundieren, um die angestrebten Talspiegel aufrechtzuerhalten. rFVIII-Produkte mit einer 1,5- bis 1,8-fachen Halbwertszeit (EHL) im Vergleich zu SHL-rFVIII erfordern weniger frequente Infusionen. Zeitgleich empfiehlt die Leitlinie jedoch, die Dosis und das Dosierungsintervall so zu wählen, dass bei dem Patienten ausreichende FVIII-Konzentrationen erreicht werden [6].

Die EHL rFVIII-Präparate wurden mittels PEGylierung oder der Fusion mit Fragmentkristallisation (Fc)-Anteilen des Immunglobulinprotein modifiziert. Im Vergleich zur Therapie mit SHL-rFVIII-Produkten, bedeutet die Therapie mit EHL-rFVIII-Produkten für die Patienten im Allgemeinen eine geringere Infusionsfrequenz und einen signifikant geringeren Faktorverbrauch bei hoher klinischer Wirksamkeit [37, 38].

Patienten, die eine prophylaktische FVIII-Substitutionstherapie erhalten, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den exogenen infundierten Faktor VIII entwickeln. Dies betrifft ungefähr 20-40 % der zuvor unbehandelten Patienten mit schwerem FVIII-Mangel, wobei sich die Hemmkörper vornehmlich bei zuvor unbehandelten Patienten während der ersten 75 Tage der FVIII-Exposition entwickeln [39-45]. Aufgrund dessen liegt das mittlere Alter bei der Entwicklung von Hemmkörpern bei etwa drei Jahren. Inhibitor-Reaktionen auf den zugeführten FVIII des Patienten führen dazu, dass die FVIII-Aktivität des Patienten sinkt. Der Blutungsphänotyp des Patienten verschlechtert sich infolge dieses Rückgangs und die Verabreichung von größeren Mengen FVIII ist erforderlich.

Des Weiteren erhielt der bispezifische, monoklonale Antikörper Emicizumab die Genehmigung der EMA für die Zulassung im Februar 2018 zur Behandlung der Hämophilie A für Patienten mit FVIII-Inhibitoren und im März 2019 zur Behandlung der schweren Hämophilie A ohne FVIII-Inhibitoren. Emicizumab bietet einen anderen Ansatz und Verabreichungsweg (subkutan) als die konventionelle Substitutionsbehandlung der Hämophilie A mit FVIII. Emicizumab imitiert die Kofaktor-Aktivität von FVIII und verbindet FIXa und FX, was

wiederum zur Aktivierung des FX führt [46]. Damit wird die Funktion des fehlenden aktivierten FVIII ersetzt. So stellt Emicizumab die physiologische Funktionsfähigkeit der Gerinnungskaskade ab der FX-Aktivierung wieder her [47]. Emicizumab hat eine Halbwertszeit von etwa 30 Tagen und wird subkutan verabreicht [47]. Die Emicizumab-Prophylaxe erzielt eine vergleichbare jährliche Rate an behandelten Blutungen wie die herkömmliche Prophylaxe mit einem rFVIII-Präparat (keine signifikante Verbesserung) [48-50].

Valoctocogen Roxaparvovec

Bei Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um ein Gentherapie-Produkt auf Basis eines rekombinanten, replikationsinkompetenten, hepatropen AAV-Vektors des Serotyp 5, der zur Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A entwickelt wurde [51, 52]. Da es sich bei Hämophilie A um eine monogenetische Erkrankung mit einer eindeutigen Ursache-Wirkungs-Beziehung handelt, ist diese Erkrankung besonders geeignet für den Einsatz einer Gentherapie [53]. Bei dieser Therapieform wird das gewünschte Gen, in diesem Fall eine funktionstüchtige Kopie des FVIII-Gens, mit Hilfe eines als "Vektor" bezeichneten Trägers in eine Zelle eingebracht. Die häufigsten Arten von Vektoren, die in der Gentherapie verwendet werden, sind Viren. Diese sind entweder nicht krankheitsauslösend oder werden genetisch so verändert, dass sie für den Menschen unschädlich sind. Die nicht benötigten Virusgene werden entfernt und durch therapeutische Gene ersetzt. Die Zielzellen, in dem Fall die Leberzellen des Patienten, werden mit dem Vektor infiziert. Dieser entlädt dann das genetische Material, welches das therapeutische humane Gen enthält, in die Leberzelle. Die infizierten Leberzellen generieren anschließend ein funktionales Proteinprodukt des therapeutischen Gens. Durch eine einmalige Verabreichung der Gentherapie Valoctocogen Roxaparvovec werden kontinuierliche therapeutische FVIII-Spiegel über viele Jahre erreicht. Die Vermeidung von Talspiegeln in den FVIII-Aktivitätswerten verringert das Risiko spontaner und subklinischer Blutungen im Vergleich zur prophylaktischen Gabe von FVIII. Es wird erwartet, dass dies vor irreversiblen und fortschreitenden Gelenkschäden schützt und die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Verringerung von Schmerzen und die Verbesserung der Fähigkeit der Patienten zur Teilnahme an Aktivitäten ohne Angst vor Blutungen und Verletzungen erhöht [54, 55].

Der Adeno-assoziierte Vektor des Serotyp 5 als Gentransfersystem

Rekombinante AAVs (rAAVs) sind heute die führende Plattform für die *in-vivo*-Verabreichung von Gentherapien [56, 57]. Bei AAV handelt es sich um eine vielseitige virale Vektortechnologie, die für sehr spezifische Funktionen in der Gentherapie eingesetzt werden kann. Bislang hat sich AAV in präklinischen und klinischen Versuchen als sicher und wirksam erwiesen. Anders als lentivirale Vektoren integrieren AAV-Vektoren ihr Erbgut in der Regel nicht in das Wirtsgenom. Es verbleibt als zirkuläres Episom im Zellkern, wird während der

Zellteilung aber nicht vermehrt. Aus diesem Grund eignen sich AAV-Vektoren vor allem für den Gentransfer in faktisch postmitotisches Gewebe, wie die Retina, die Leber oder die Muskeln [58, 59]. In der Ophthalmologie wird die Genaddition zur Behandlung von Retinopathien erfolgreich eingesetzt. Bei dem Wirkstoff Voretigen neparvovec-rzyl (Luxturna) handelt es sich um eine zur Behandlung der Leberschen Amaurose (Typ 2) und der Retinitis pigmentosa (Typ 20), die beide durch Mutationen des RPE65-Gens verursacht werden. Unbehandelt führt die Erkrankung zur vollständigen Erblindung; die Therapie wurde im Jahr 2018 von der EMA zugelassen. Für die Behandlung von Kindern (bis zum Alter von zwei Jahren) mit spinaler Muskelatrophie (SMA) aufgrund einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen wurde im Jahr 2020 Zolgensma (Onasemnogene Apeparvovec) von der EMA zugelassen [59, 60]. Des Weiteren gibt es eine Reihe klinischer Studien der Phasen I-III, in denen Adeno-assoziierte Vektoren verwendet werden und vielversprechende Ergebnisse zu verzeichnen sind, sowie langfristige Sicherheitsdaten vorliegen [59, 61].

Auch für die Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec werden AAV aus der Familie der Parvoviren als Vektorsystem verwendet. Dabei handelt es sich um kleine Viren mit einem Genom aus einzelsträngiger DNA. Im Jahr 2001 wurde der AAV-Serotyp-5 durch die zentrale Kommission für die biologische Sicherheit der Risikogruppe 1 zugeordnet. Das US National Institute of Health (NIH) teilt ebenfalls alle AAV-Serotypen als nicht-pathogen in die Risikogruppe 1 ein [62]. Die Risikobewertung leitet sich aus der hohen Infektiosität, die in verschiedensten Vertebraten weit verbreitet ist und nicht mit einer Pathogenität verbunden ist, ab. Die Vektoren integrieren sich in der Regel nicht ins Genom und werden so nicht an die Nachkommen weitergegeben. Zum einen wird erwartet, dass dadurch von ihnen ein minimales onkogenes Risiko ausgeht, zum anderen ist dadurch die Dauer der Wirksamkeit begrenzt und nicht lebenslang. Innerhalb der Wirtszelle liegt die transferierte DNA hauptsächlich extrachromosomal vor [57]. Die Seroprävalenz des Antikörpers gegen AAV5 ist im Vergleich zu anderen angewandten AAV-Vektoren geringer [63].

Abbildung 2-3 zeigt die schematische Darstellung des 4,7 kb großen Virusgenoms. Dieses besteht aus zwei großen offenen Leserastern (open reading frames, ORFs) flankiert von invertierten terminalen Repeats (ITR), die am Ende eine T-förmige Haarnadelstruktur bilden. Das Leseraster „rep“ kodiert für 4 Nichtstrukturproteine (Rep 40, Rep 52, Rep 68 und Rep 78), die für die virale Replikation, die transkriptionelle Regulation, die Genomintegration und die Virus-Assemblierung wesentlich sind [61]. Das Leseraster „cap“ kodiert für drei Strukturproteine (VP1-3), die mit Hilfe des Assembly-aktivierenden Proteins (AAP; grauer Pfeil) [64, 65] das Viruskapsid bilden, welches von einem alternativen ORF innerhalb des Cap kodiert wird. Hypervariable Regionen sind durch farbige Pfeile gekennzeichnet. Oberflächenexponierte Aminosäuren sind auf dem Kapsidprotein als schwarze Linien angegeben (siehe Abbildung 2-3a). In Abbildung 2-3b ist die Kristallstruktur des AAV-Kapsids dargestellt, wobei die hypervariablen VP3-Regionen so gefärbt sind, dass sie mit den entsprechenden genetischen Regionen übereinstimmen [66]. Um rekombinante Versionen von AAV zu erzeugen, wird das Gen von Interesse zwischen die ITRs eingefügt und ersetzt dadurch rep und cap (siehe Abbildung 2-3c). Zur Herstellung des Virus werden die AAV5 Gene und adenovirale Helfergene in der Verpackungszelle in trans exprimiert [67]. Das virale Kapsid

steuert die Fähigkeit des resultierenden Vektors zur Transduktion von Zellen, von der anfänglichen Bindung an den Zelloberflächenrezeptor bis zum Eintritt in den Zellkern und zur Freisetzung des Genoms, was zu einer stabilen Expression in post-mitotischem Gewebe führen kann [68]. Es gibt elf vorkommende Serotypen und über 100 Varianten von AAV, die sich in ihrer Aminosäuresequenz und damit in ihren Genabgabeigenschaften unterscheiden [69, 70]. Diese können eine Reihe von Gewebetypen infizieren, jedoch stellen Hepatozyten ein bevorzugtes Ziel für die Produktion von sezernierten, systemisch wirkenden therapeutischen Proteinen nach einem Gentransfer dar [71, 72]. Hepatozyten sind besonders für eine in vivo Gentherapie geeignet, da sie über den Blutstrom leicht zugänglich sind. Das Endothel der hepatischen Sinusoide weist Fensterungen mit einer Breite von 100 nm auf, durch die Makromoleküle wie Viruspartikel das Endothel passieren und Hepatozyten erreichen können. Außerdem macht der hepatische Blutfluss ein Fünftel des Herzzeitvolumens aus. Somit kann jedes Partikel, das in den Blutkreislauf injiziert wird, schnell die Leber erreichen [73].

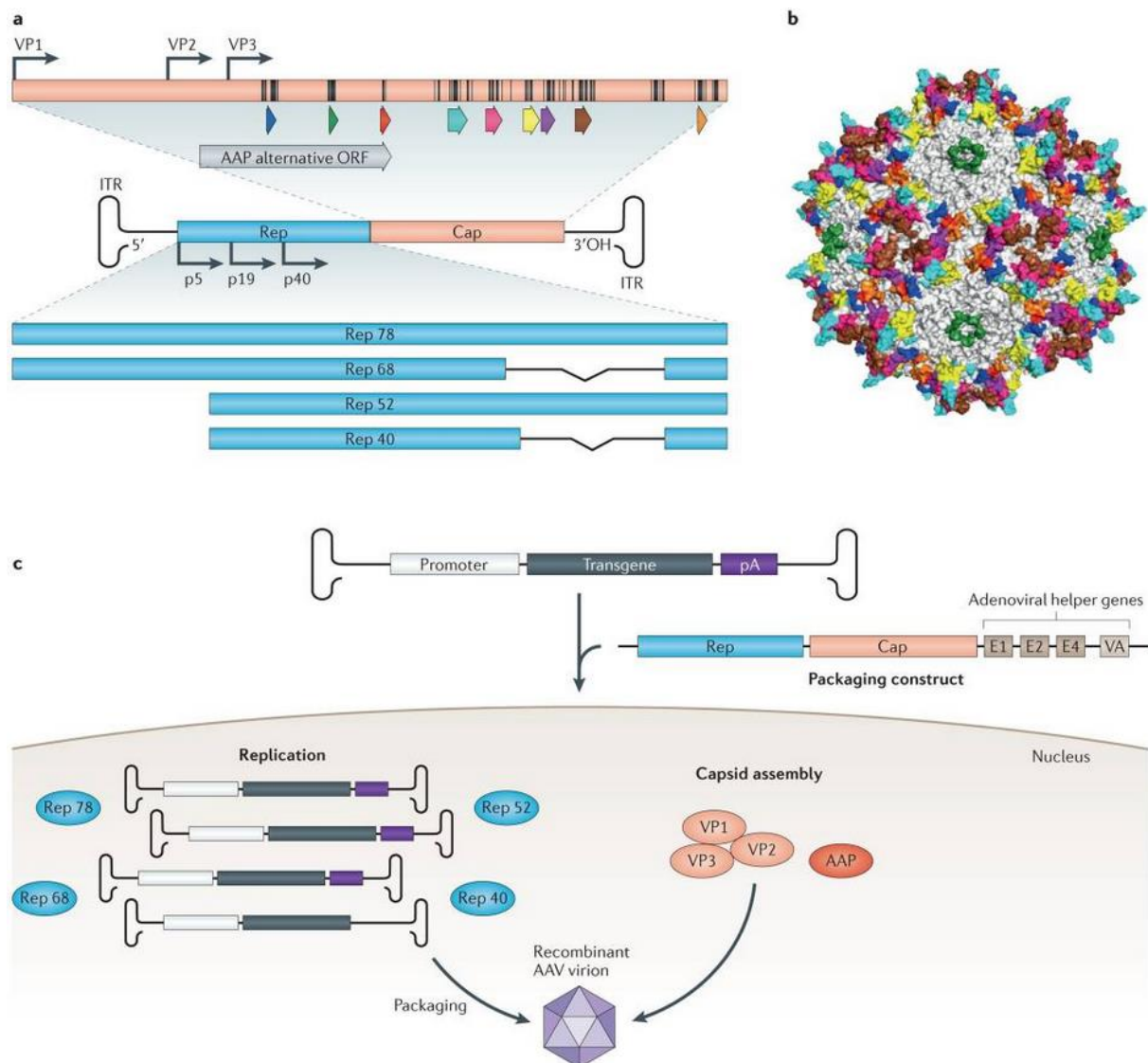


Abbildung 2-3: Biologie und Herstellung von Adeno-assoziierten Viren (AAV)

ORF: offenes Leseraster, ITR: invertierte terminale Repeats. Rep: ORF für nicht-strukturelle Proteine. Cap: ORF für strukturelle Proteine. AAP: Assembly-aktivierendes Protein. VP: strukturelle Proteine kodiert von Cap. pA: Polyadenylierungssignal.

(a) Schematischer Aufbau des einzelsträngigen DNA-Genoms.

(b) Kristallstruktur des AAV-Kapsids.

(c) Herstellung rekombinanter AAV-Varianten. Rep und Cap werden durch das Gen von Interesse ersetzt und *in trans* zur Herstellung der rekombinanten AAV Partikel exprimiert.

Quelle: Kotterman et al. 2014 [61]

Im Fall von Valoctocogen Roxaparvec wird über einen AAV5 Vektor, ein intaktes und optimiertes *FVIII*-Gen spezifisch in Leberzellen eingebracht. Dabei wurde eine optimierte Variante des Gens (Deletion der B-Region; SQ-Variante) verwendet, da die Kapazität des Genoms mit 4,7 kb begrenzt ist. Abbildung 2-4 zeigt die rekombinante AAV5-hFVIII-SQ Vektorsequenz, die von doppelsträngigen ITRs an seinen 5' und 3' Enden flankiert ist. Der Vektor beinhaltet einzelsträngige DNA, die für einen hybriden humanen leberspezifischen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Promotor (HLP) und das humane B-Domäne-deletierte (BDD) Faktor VIII (hFVIII) Gen kodiert [74], sowie ein synthetisches Polyadenylierungssignal (SpA) [75]. Die Faktor VIII A2- und A3-Domänen sind durch eine DNA verbunden, die für eine 14-Aminosäure (SQ)-Sequenz aus der B-Domäne kodiert [76]. Das Genom ist in einem ikosaedrischen Kapsid verpackt, welches aus den drei AAV-Strukturproteinen VP1, VP2 und VP3 besteht. Für die Produktion von AAV5-hFVIII-SQ wurde die Insektenzelllinie SF-9 (*Spodoptera frugiperda*) verwendet [77].

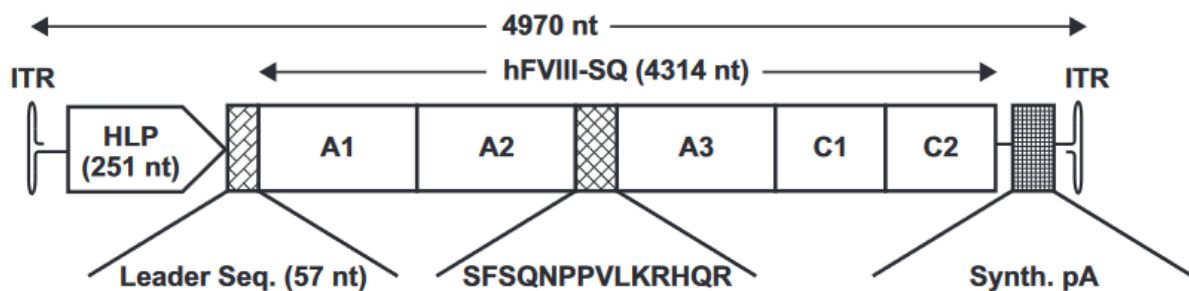


Abbildung 2-4: Struktur des AAV5-hFVIII-SQ Vektorgenoms

HLP: hybrider humaner leberspezifischer Promotor. hFVIII: humaner Faktor VIII. ITR: invertierte terminale Repeats. nt: Nucleotide. Synth. pA: synthetisches Polyadenylierungssignal.

Es handelt sich um eine rekombinante Variante des humanen Faktor VIII, bei dem die B-Domäne zwischen der A2- und der A3-Domäne deletiert ist. Die A2- und A3-Domäne sind durch eine 14 Aminosäuren lange (SQ-) Sequenz, die eine Furin-Schnittstelle (RHQR) enthält, miteinander verbunden.

Quelle: Bunting et al. 2018 [2]

AAV-basierte lebergerichtete Gentherapie bei Hämophilie

Die Gene des Virusgenoms werden, wie in Abbildung 2-3 beschrieben, durch einen gewebespezifischen Promotor mit Enhancer, Intron und dem gewünschten Transgen in dem rekombinanten adeno-assoziierten viralen Vektor (rAAV) ersetzt. Die Transgen-Expressionskassette wird in Kapsiden verpackt und den Probanden durch eine intravenöse Infusion über die periphere Vene als ambulante Einmalgabe infundiert (siehe Abbildung 2-5). Aus klinischen Studien geht hervor, dass eine Dosis von 6×10^{13} ($6E13$) Vektorgenomen (vg)/kg Körpergewicht am effizientesten eine FVIII-Produktion gewährleistet, so dass diese Dosisgabe für die Zulassung beantragt wurde [51]. Der Vektor bindet dann an die Hepatozyten und wird über Endozytose in das Zytoplasma aufgenommen. Die Expressionskassette wird in den Zellkern entlassen und das Kapsid degradiert. Anschließend kann die Vektorgenomverarbeitung erfolgen, bei der die einzelsträngige Vektor-DNA über die Zweitstrang-DNA-Synthese in doppelsträngige lineare Genome umgewandelt wird. Um Vektorgenome in voller Länge in Zellen zu erzeugen, werden überlappende Vektorgenome mit entgegengesetzten Strangpolaritäten zunächst miteinander verbunden, gefolgt von der Synthese des zweiten Strangs und/oder homologer Rekombination. Die daraus resultierenden

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

doppelsträngigen linearen Genome werden in stabile monomere und konkatemere zirkuläre Episomen umgewandelt, wenn an den ITRs an den 5'- und 3'-Enden der linearen Vektorgenomstruktur homologe Rekombination oder nicht-homologes Endjoining stattfinden [78, 79]. Dies führt zu nicht-integrierten Episomen außerhalb des Genoms. Die episomale DNA wird transkribiert und translatiert. Da die Vektorgenome für eine aktive Form des *FVIII*-Gens kodieren, ist eine stabile Produktion von FVIII über mehrere Jahre im menschlichen Organismus gegeben.

Es gibt Patienten, für die allgemein eine Anwendung der AAV-Gentherapie mit Hepatozyten als Zielzellen aufgrund von bereits bestehenden Lebererkrankungen nicht angezeigt ist. Ebenso kann der rAAV-Vektor durch bereits vorhandene Antikörper Serotyp-spezifisch neutralisiert werden, weshalb auch diese Patienten für die Therapie nicht in Frage kommen [80]. Unter den deutschen Hämophilie-A-Patienten weisen 28,1 % eine bereits bestehende Immunität gegen AAV5-Vektoren auf [63].

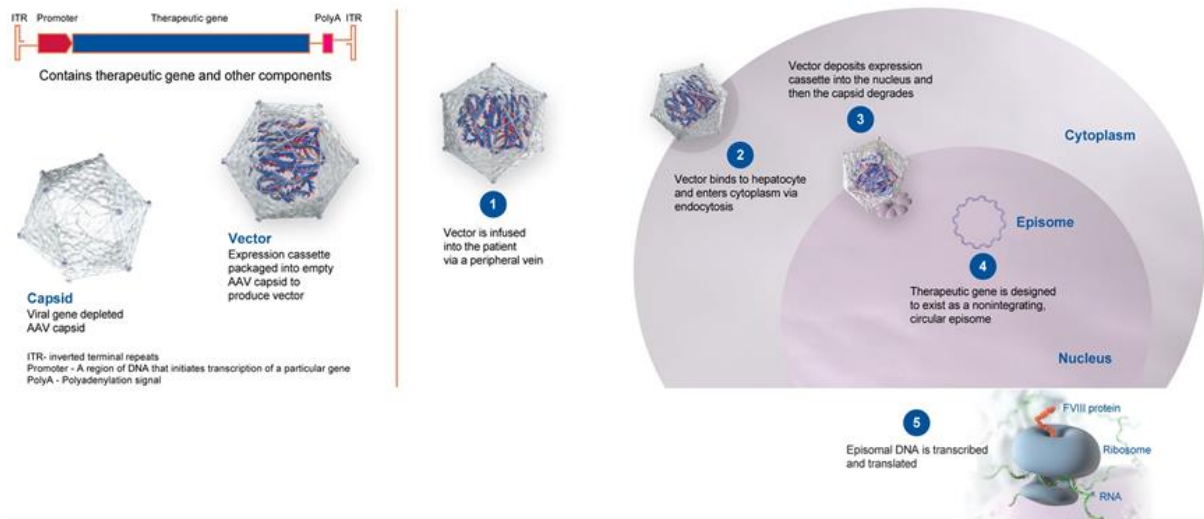


Abbildung 2-5: AAV Gentransfer

Quelle: Eigene Abbildung gemäß Coura und Nardi (2008) und Sen et al. (2013) [81, 82]

Eine einmalige Infusion von Valoctocogen Roxaparvovec führt zu einem Anstieg des FVIII-Spiegels, der über mehrere Jahre auf hohem Niveau (≥ 5 % Faktoraktivität) erhalten bleibt. Damit können die Patienten nach derzeitigem Kenntnisstand 15,9 Jahre auf die FVIII-Prophylaxe verzichten (siehe Modul3A). Liegt der Spiegel über 5 %, entspricht das dem Ausmaß einer leichten Hämophilie, sodass die jährliche Blutungsrate deutlich reduziert wird. Liegen die Werte in diesem Bereich, besteht nur noch ein minimales Risiko von Gelenkblutungen [83, 84].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	ja	24.08.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Bei Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um eine *in-vivo*-Gentherapie, bei der Kopien eines Gens, das für die von der B-Domäne befreite SQ-Form des menschlichen FVIII kodiert, mit Hilfe eines AAV5-Vektors in Hepatozyten eingebracht werden.

Valoctocogen Roxaparvovec wird angewendet in der Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel), die in der Vorgeschichte keine Faktor-VIII-Inhibitoren aufwiesen und bei denen keine Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) nachweisbar sind [1].

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Das Anwendungsgebiet entspricht der Fachinformation zu Valoctocogen Roxaparvovec [1].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Entfällt.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus basiert auf Sekundärliteratur und Reviews zur Genterapie, den Behandlungsmöglichkeiten der Hämophilie A und den präklinischen Studien zur Untersuchung des Wirkmechanismus.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Valoctocogene Roxaparvovec. Stand: 06.09.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roctavian-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 06.09.2022]. 2022
2. Bunting, S., Zhang, L., Xie, L., Bullens, S., Mahimkar, R. et al. Gene Therapy with BMN 270 Results in Therapeutic Levels of FVIII in Mice and Primates and Normalization of Bleeding in Hemophilic Mice. *Mol Ther* 2018; 26(2): 496-509.
3. Amboss, Blutstillung und Blutgerinnung. URL: https://www.amboss.com/de/wissen/Blutstillung_und_Blutgerinnung#Z4e5c735be3c3acde1ef2192c18865ab5, [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2022
4. Gale, A. J. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol* 2011; 39(1): 273-280.
5. Nichols, T. C., Dillow, A. M., Franck, H. W., Merricks, E. P., Raymer, R. A. et al. Protein replacement therapy and gene transfer in canine models of hemophilia A, hemophilia B, von Willebrand disease, and factor VII deficiency. *Ilar j* 2009; 50(2): 144-67.
6. Srivastava, A., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 1: 1-158.
7. Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S. et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): e1-47.
8. Iorio, A., Stonebraker, J. S., Chambost, H., Makris, M., Coffin, D. et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* 2019; 171(8): 540-546.
9. Arruda, V. R., Samelson-Jones, B. J. Gene therapy for immune tolerance induction in hemophilia with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2016; 14(6): 1121-34.

10. Fomin, M. E., Zhou, Y., Beyer, A. I., Publicover, J., Baron, J. L. et al. Production of factor VIII by human liver sinusoidal endothelial cells transplanted in immunodeficient uPA mice. *PLoS One* 2013; 8(10): e77255.
11. Shahani, T., Covens, K., Lavend'homme, R., Jazouli, N., Sokal, E. et al. Human liver sinusoidal endothelial cells but not hepatocytes contain factor VIII. *J Thromb Haemost* 2014; 12(1): 36-42.
12. Zanolini, D., Merlin, S., Feola, M., Ranaldo, G., Amoroso, A. et al. Extrahepatic sources of factor VIII potentially contribute to the coagulation cascade correcting the bleeding phenotype of mice with hemophilia A. *Haematologica* 2015; 100(7): 881-92.
13. Mazurkiewicz-Pisarek, A., Plucienniczak, G., Ciach, T., Plucienniczak, A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochim Pol* 2016; 63(1): 11-16.
14. Vehar, G. A., Keyt, B., Eaton, D., Rodriguez, H., O'Brien, D. P. et al. Structure of human factor VIII. *Nature* 1984; 312(5992): 337-42.
15. Bundesärztekammer, Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf, [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2020
16. Miguelino, M. G., Powell, J. S. Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half-life rFIXFc in the management of hemophilia B. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 1073-83.
17. World Federation of Hemophilia, Report on the annual global survey 2018. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>, [Aufgerufen am: 21.01.2020]. 2019
18. George, L. A., Fogarty, P. F. Gene therapy for hemophilia: past, present and future. *Semin Hematol* 2016; 53(1): 46-54.
19. Rangarajan, S., Walsh, L., Lester, W., Perry, D., Madan, B. et al. AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* 2017; 377(26): 2519-2530.

20. Roussel, N. A. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: State-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia* 2018; 24 Suppl 6: 3-8.
21. Nordic Hemophilia Council guideline working group, Nordic Hemophilia Guidelines URL: http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf, [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2017
22. Franchini, M., Mannucci, P. M. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40(5): 571-6.
23. Mejia-Carvajal, C., Czapek, E. E., Valentino, L. A. Life expectancy in hemophilia outcome. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3): 507-9.
24. Darby, S. C., Kan, S. W., Spooner, R. J., Giangrande, P. L., Hill, F. G. et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007; 110(3): 815-25.
25. Blanchette, V. S., Key, N. S., Ljung, L. R., Manco-Johnson, M. J., van den Berg, H. M. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12(11): 1935-9.
26. Manco-Johnson, M. J., Abshire, T. C., Shapiro, A. D., Riske, B., Hacker, M. R. et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 535-44.
27. Manco-Johnson, M. J., Kempton, C. L., Reding, M. T., Lissitchkov, T., Goranov, S. et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11(6): 1119-27.
28. Rodriguez-Santana, I., DasMahapatra, P., Burke, T., Hakimi, Z., Bartelt-Hofer, J. et al. Health-related quality of life, direct medical and societal costs among children with moderate or severe haemophilia in Europe: multivariable models of the CHES-PAEDs study. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 150.
29. Oldenburg, J., Tran, H., Peyvandi, F., Nunez, R., Trask, P. et al. Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor VIII inhibitors-A non-interventional study. *Haemophilia* 2021; 27(3): 398-407.

30. Noone, D., O'Mahony, B., van Dijk, J. P., Prihodova, L. A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries. *Haemophilia* 2013; 19(1): 44-50.
31. Peyvandi, F., Berger, K., Seitz, R., Hilger, A., Hecquet, M.-L. et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica* 2020; 105(8): 2038-2043.
32. Tiede, A., Abdul Karim, F., Jiménez-Yuste, V., Klamroth, R., Lejniece, S. et al. Factor VIII activity and bleeding risk during prophylaxis for severe hemophilia A: a population pharmacokinetic model. *Haematologica* 2021; 106(7): 1902-1909.
33. Jimenez-Yuste, V., Auerswald, G., Benson, G., Lambert, T., Morfini, M. et al. Achieving and maintaining an optimal trough level for prophylaxis in haemophilia: the past, the present and the future. *Blood Transfus* 2014; 12(3): 314-9.
34. Chowdary, P., Fischer, K., Collins, P. W., Cotterill, A., Konkle, B. A. et al. Modeling to Predict Factor VIII Levels Associated with Zero Bleeds in Patients with Severe Hemophilia A Initiated on Tertiary Prophylaxis. *Thrombosis and haemostasis* 2020; 120(5): 728-736.
35. Collins, P. W., Blanchette, V. S., Fischer, K., Bjorkman, S., Oh, M. et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7(3): 413-20.
36. Berntorp, E., Dolan, G., Hay, C., Linari, S., Santagostino, E. et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia* 2017; 23(1): 105-114.
37. McCall, M., Koerner, P., Miller, R., Radi, M. Comparison of extended to standard half-life recombinant factor VIII therapy in patients with hemophilia A on prophylactic therapy. *Journal of Drug Assessment* 2019; 8(sup1): 46-47.
38. Nummi, V., Lehtinen, A. E., Iorio, A., Szanto, T., Lassila, R. Switching from standard to extended half-life FVIII prophylaxis in haemophilia A: Comparison of factor product use, bleed rates and pharmacokinetics. *Haemophilia* 2022.
39. Kim, J. Y., You, C. W. The prevalence and risk factors of inhibitor development of FVIII in previously treated patients with hemophilia A. *Blood Res* 2019; 54(3): 204-209.

40. Wight, J., Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4): 418-35.
41. Franchini, M., Tagliaferri, A., Mengoli, C., Cruciani, M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81(1): 82-93.
42. Gouw, S. C., van der Bom, J. G., Ljung, R., Escuriola, C., Cid, A. R. et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368(3): 231-9.
43. Calvez, T., Chambost, H., Claeysens-Donadel, S., d'Oiron, R., Goulet, V. et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014; 124(23): 3398-408.
44. Peyvandi, F., Mannucci, P. M., Garagiola, I., El-Beshlawy, A., Elalfy, M. et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21): 2054-64.
45. van den Berg, H. M., Fischer, K., Carcao, M., Chambost, H., Kenet, G. et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2019; 134(3): 317-320.
46. Oldenburg, J., Levy, G. G. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(22): 2194-2195.
47. Mahlangu, J., Oldenburg, J., Paz-Priel, I., Negrier, C., Niggli, M. et al. Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379(9): 811-822.
48. Reyes, A., Revil, C., Niggli, M., Chebon, S., Schlagmuller, S. et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(12): 2079-2087.
49. Graf, L., Yan, S., Shen, M. C., Balasa, V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. *J Med Econ* 2020; 23(12): 1493-1498.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5234/2018-09-20_AM-RL-XII_Emicizumab_D-348_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2019
51. BioMarin International Ltd. Phase 1/2, Dose-Escalation, Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A. CSR Datenschnitt 29.03.2021, 2022.
52. BioMarin International Ltd. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels ≤ 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions. CSR Datenschnitt 16.11.2020, 2021.
53. ÄrzteZeitung, Meißner, T. Erfolgreiche Gentherapien bei Hämophilie A und B. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Erfolgreiche-Gentherapien-bei-Haemophilie-A-und-B-298412.html>, [Aufgerufen am: 26.08.2022]. 2018
54. Witkop, M. L., Lambing, A., Nichols, C. D., Munn, J. E., Anderson, T. L. et al. Interrelationship between depression, anxiety, pain, and treatment adherence in hemophilia: results from a US cross-sectional survey. *Patient Prefer Adherence* 2019; 13: 1577-1587.
55. Nugent, D., O'Hara, J., LeCleur, G., Skinner, M. Physical activity in persons with hemophilia (PwH) from France (FR), Italy (ITA), and United States (US) from the hemactive patient survey. *Haemophilia* 2019; 25(S1): 35-188.
56. Grieger, J. C., Samulski, R. J. Adeno-associated virus vectorology, manufacturing, and clinical applications. *Methods Enzymol* 2012; 507: 229-54.
57. Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit, Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung Adeno-assoziiierter Viren aus Primaten und davon abgeleiteter Vektoren. URL: https://www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine%20Stellungnahmen/10_Viren/Adeno-assoziierte_Viren_aus_Primaten_und_abgeleitete_Vektoren_akt._2021.pdf?__blob=publicationFile&v=6, [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2021

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

58. Naso, M. F., Tomkowicz, B., Perry, W. L., 3rd, Strohl, W. R. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs* 2017; 31(4): 317-334.
59. Kirschner, J., Cathomen, T. Gentherapien bei monogenen Erbkrankheiten. *Deutsches Ärzteblatt* 2020; Jg. 117.
60. Wang, D., Tai, P. W. L., Gao, G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18(5): 358-378.
61. Kotterman, M. A., Schaffer, D. V. Engineering adeno-associated viruses for clinical gene therapy. *Nat Rev Genet* 2014; 15(7): 445-51.
62. National Institutes of Health NIH Guidelines for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules. URL: https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf, [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2019
63. Klamroth, R., Hayes, G., Andreeva, T., Gregg, K., Suzuki, T. et al. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Hum Gene Ther* 2022; 33(7-8): 432-441.
64. Sonntag, F., Kother, K., Schmidt, K., Weghofer, M., Raupp, C. et al. The assembly-activating protein promotes capsid assembly of different adeno-associated virus serotypes. *J Virol* 2011; 85(23): 12686-97.
65. Sonntag, F., Schmidt, K., Kleinschmidt, J. A. A viral assembly factor promotes AAV2 capsid formation in the nucleolus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(22): 10220-5.
66. Xie, Q., Bu, W., Bhatia, S., Hare, J., Somasundaram, T. et al. The atomic structure of adeno-associated virus (AAV-2), a vector for human gene therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(16): 10405-10.
67. Flotte, T. R. Gene therapy progress and prospects: recombinant adeno-associated virus (rAAV) vectors. *Gene Ther* 2004; 11(10): 805-10.
68. Flotte, T. R., Afione, S. A., Conrad, C., McGrath, S. A., Solow, R. et al. Stable in vivo expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator with an adeno-associated virus vector. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(22): 10613-7.

69. Schaffer, D. V., Koerber, J. T., Lim, K. I. Molecular engineering of viral gene delivery vehicles. *Annu Rev Biomed Eng* 2008; 10: 169-94.
70. Wu, Z., Asokan, A., Samulski, R. J. Adeno-associated virus serotypes: vector toolkit for human gene therapy. *Mol Ther* 2006; 14(3): 316-27.
71. Manno, C. S., Pierce, G. F., Arruda, V. R., Glader, B., Ragni, M. et al. Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med* 2006; 12(3): 342-7.
72. Nathwani, A. C., Rosales, C., McIntosh, J., Rastegarlar, G., Nathwani, D. et al. Long-term safety and efficacy following systemic administration of a self-complementary AAV vector encoding human FIX pseudotyped with serotype 5 and 8 capsid proteins. *Mol Ther* 2011; 19(5): 876-85.
73. Nguyen, T. H., Ferry, N. Liver gene therapy: advances and hurdles. *Gene Ther* 2004; 11 Suppl 1: S76-84.
74. McIntosh, J., Lenting, P. J., Rosales, C., Lee, D., Rabbanian, S. et al. Therapeutic levels of FVIII following a single peripheral vein administration of rAAV vector encoding a novel human factor VIII variant. *Blood* 2013; 121(17): 3335-44.
75. Levitt, N., Briggs, D., Gil, A., Proudfoot, N. J. Definition of an efficient synthetic poly(A) site. *Genes Dev* 1989; 3(7): 1019-25.
76. Sandberg, H., Almstedt, A., Brandt, J., Gray, E., Holmquist, L. et al. Structural and functional characteristics of the B-domain-deleted recombinant factor VIII protein, r-VIII SQ. *Thrombosis and haemostasis* 2001; 85(1): 93-100.
77. Kotin, R. M., Snyder, R. O. Manufacturing Clinical Grade Recombinant Adeno-Associated Virus Using Invertebrate Cell Lines. *Hum Gene Ther* 2017; 28(4): 350-360.
78. Fong, S., Yates, B., Sihn, C. R., Mattis, A. N., Mitchell, N. et al. Interindividual variability in transgene mRNA and protein production following adeno-associated virus gene therapy for hemophilia A. *Nat Med* 2022; 28(4): 789-797.
79. Sihn, C. R., Handyside, B., Liu, S., Zhang, L., Murphy, R. et al. Molecular analysis of AAV5-hFVIII-SQ vector-genome-processing kinetics in transduced mouse and nonhuman primate livers. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2022; 24: 142-153.

80. Lisowski, L., Staber, J. M., Wright, J. F., Valentino, L. A. The intersection of vector biology, gene therapy, and hemophilia. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5(6): e12586.

81. Coura, R. S., Nardi, N. B. A role for adeno-associated viral vectors in gene therapy. *Genet Mol Biol.* 2008; 31: 1-11.

82. Sen, D., Balakrishnan, B., Gabriel, N., Agrawal, P., Roshini, V. et al. Improved adeno-associated virus (AAV) serotype 1 and 5 vectors for gene therapy. *Sci Rep* 2013; 3: 1832.

83. Den Uijl, I. E., Mauser Bunschoten, E. P., Rosendaal, G., Schutgens, R. E., Biesma, D. H. et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011; 17(6): 849-53.

84. White, G. C., 2nd, Rosendaal, F., Aledort, L. M., Lusher, J. M., Rothschild, C. et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thrombosis and haemostasis* 2001; 85(3): 560.