Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)

BioMarin International Limited

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 15.09.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 5
Abkürzungsverzeichnis ... 6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 52
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 62
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 65
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 66
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 91
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 91
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 95
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 97
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 98
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 108
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 109
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 111
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 113
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 113
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 132
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 132
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 137
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 143
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 143
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 144
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 145
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 148

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Schweregrad der Hämophilie ... 21
Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Ergebnisse pivotaler Studien zur Prophylaxe mit FVIII-Standardpräparaten sowie Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit bei jugendlichen (in der Regel mindestens 12 Jahre alt) und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper sowie Emicizumab ... 28
Tabelle 3-3: Anteil blutungsfreier Patienten mit schwerer Hämophilie A unter Prophylaxe in Abhängigkeit von den projizierten FVIII-Talspiegeln bei pragmatischer und konservativer Schätzung ... 34
Tabelle 3-4: EQ-5D-5L-Ergebnisse nach Schweregrad der Hämophilie (Hämophilie A-Patienten ohne Inhibitoren) ... 42
Tabelle 3-5: Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Schwere der Hämophilie A Erkrankung ... 42
Tabelle 3-6: Zusammenhang zwischen Gelenkerkrankungen und HRQoL-Messungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ... 43
Tabelle 3-7: Gründe für die Auswirkungen der Hämophilie auf Beziehungen ... 44
Tabelle 3-8: Adhärenz gegenüber der verschriebenen Häufigkeit und Dosis der prophylaktischen FVIII-Gabe ... 46
Tabelle 3-9: Top 10 Attribute, die wichtig sind für Patienten ... 49
Tabelle 3-10: Männliche Lebendgeborene und Inzidenz in Deutschland von 2014 bis 2021 ... 54
Tabelle 3-11: Prävalenz von substitutionsbedürftigen Hämophilie A-Patienten ... 56
Tabelle 3-12: Prävalenzrate der Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A in Deutschland in den Jahren 2012-2020 ... 58
Tabelle 3-13: Anzahl an Patienten mit schwerer Hämophilie A in den kommenden 5 Jahren ... 62
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 63
Tabelle 3-15: Herleitung der Größe der Zielpopulation ... 64
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 65
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 92
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 93
Tabelle 3-19: Extrapolierte FVIII-Aktivität (CSA) für Probanden der Studie 270-301 (6E13 vg/kg) ... 94
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 96

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 97
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 99
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 104
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) .. 105
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient) 108
Tabelle 3-26: Beispiele für das Dosisvolumen und die Anzahl der aufzutauenden Fläschchen 114
Tabelle 3-27: Überwachung von Leberfunktion und der Faktor VIII-Aktivität 118
Tabelle 3-28: Empfohlenes Kortikosteroid-Behandlungsschema als Reaktion auf ALT-Erhöhungen 121
Tabelle 3-29: Kompatible Materialien für die Infusionssystem-Komponenten 129
Tabelle 3-30: Durchzuführende Maßnahmen nach der Zulassung 136
Tabelle 3-31: Maßnahmen aufgrund der bedingten Zulassung 137
Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung 137
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 145

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Intrinsischer und extrinsischer Weg in der Blutgerinnungskaskade 20
Abbildung 3-2: Hypothetischer Verlauf der FVIII-Aktivität nach Infusion eines konventionellen FVIII-Präparats alle zwei Tage 24
Abbildung 3-3: Jährliche Anzahl an Gelenkblutungen in Abhängigkeit der Faktor-VIII-Aktivität 32
Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Kurven des Anteils der Patienten ohne spontane Gelenkblutungen mit schwerer Hämophilie A in Abhängigkeit von den projizierten FVIII-Spiegeln unter Prophylaxe mit Turoctocog alfa getrennt nach Studienphase 35
Abbildung 3-5: Anteil Patienten ohne behandelte Gelenkblutungen (links) sowie Anzahl behandelter Gelenkblutungen (rechts) jeweils in Abhängigkeit von den FVIII-Talspiegeln unterhalb von 1 IE/dl ausgedrückt in Stunden pro Woche bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter blutungsvorbeugender Dauerbehandlung 36
Abbildung 3-6: Forest-Plot einer Meta-Analyse von Studien mit Rurioctocog alfa pegol: Anteil blutungsfreier Patienten 37
Abbildung 3-7: Scatter-Plot zur Assoziation zwischen der projizierten Anzahl an Gelenkblutungen pro Jahr und der FVIII-Restaktivität bei Patienten mit Hämophilie A 38
Abbildung 3-8: Hämophile Arthropathie bei schwedischen Hämophilie-Patienten in Abhängigkeit von deren FVIII-/FIX-Restaktivität 39
Abbildung 3-9: Adhärenz gegenüber der prophylaktischen Therapie mit Blutgerinnungsfaktoren nach Alter 46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV5 / 8	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 / 8
ABR	Annualisierte Blutungsrate (annualised rate of bleeding)
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsvorordnung
APTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ApU	Herstellerabgabepreis
AST	Aspartat-Alanintransaminase
ATMP	Advanced Therapeutic Medicinal Product
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
BLQ	Unterhalb des Quantifizierungsniveaus
CFB	Änderung bezogen auf Baseline (change from baseline)
CHESS (II)	Cost of Haemophilia in Europe: a Socioeconomic Survey(-II)
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CPK	Creatinkinase
CSA	Chromogenic-Substrat-Assay
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DHR	Deutsches Hämophilieregister
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
dl	Deziliter
DNA	Deoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EDQM	Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-5L / 3L	EuroQoL, 5 Dimensionen, 5 / 3 Level
EU	Europäische Union

Fc	Fragmentarisch kristallisierbar
FIX	(Gerinnungs) Faktor IX
FIXa	Aktivierter Faktor IX
FVIIa	Aktivierter Faktor VII
FVIII	(Gerinnungs) Faktor VIII
FVIIIa	Aktivierter Faktor VIII
FX	Faktor X
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
GVO	Gentechnisch veränderter Organismus
Haem-A-Qol	Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HERO	Hemophilia Experiences, Results and Opportunities (Studie)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Hämophilie-Joint-Health-Score (Haemophilia Joint Health Score)
HMG	Hierarchische Morbiditätsgruppe
HMWK	Hochmolekulares Kininogen
HOPE	HOw Patients view Extended half-life products (Studie)
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
I^2	Heterogenitätsindex
IE	Internationale Einheit(en)
IgG	Immunglobulin G
IGH	Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.
INR	International Normalized Ratio (Wert zu Messung der Blutgerinnung)
IQR	Interquartilsabstand
kg	Kilogramm
KHDO	Kompetenznetzwerk Hämorrhagische Diathese Ost

KI	Konfidenzintervall
LME	Linear gemischte Effekte
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MCID	Minimal klinisch relevanter Unterschied (minimum clinically relevant difference)
mITT	Modifizierte Intiontion-to-treat (Population)
ml	Milliliter
MorbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
n / N	Anzahl
no.	Anzahl (number)
ONG	Obere Normgrenze
p / P	Wahrscheinlichkeit (probability)
PK	Prekallikrein (Abbildung 3-1) / Pharmakokinetik/-kinetisch
Q1 / Q3	Quartil 1 / 3
rFVIIa	Rekominanter, aktivierter (Gerinnungs) Faktor VII
rFVIII	Rekombinanter Faktor VIII
rFVIIIFc	Rekombinantes Faktor VIII-FC (fragment crystallizable) - Fusionsprotein
RMP	Risikomanagementplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SF-36 MCS	Kurzform (short form) des Fragebogens zum Gesundheitszustand, 36 Fragen, psychische Komponente (mental component summary score)
SF-36 PCS	Kurzform (short form) des Fragebogens zum Gesundheitszustand, 36 Fragen, physische Komponente (pysical component summary score)
SF-6D	Kurzform (short form) des Fragebogens zum Gesundheitszustand, 6 Dimensionen
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of product characteristics)
TF	Gewebefaktor (tissue factor)
TFG	Transfusionsgesetz
ULN	Upper Limit of Normal

UV	Ultraviolett
u. U.	Unter Umständen
vg/kg	Vektorgenom pro Kilogramm
vs.	*Versus*
vWF	von-Willebrand Faktor
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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) [1].

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine angeborene, X-chromosomale Erkrankung, die durch Mutationen im *Gerinnungsfaktor 8* (*F8*) -Gen verursacht wird und zu einem Mangel an funktionalem Faktor-VIII (FVIII), einem für die Blutgerinnung wichtigen Glykoprotein-Kofaktor, führt. Dies hat eine Prädisposition für spontane und/oder verlängerte Blutungen zur Folge [2]. Sie betrifft als X-chromosomale Erkrankung vor allem Männer. Der FVIII-Spiegel im Blut ist der wichtigste Prädiktor für spontane Blutungen, die bei Personen mit schwerer Hämophilie (FVIII-Aktivität <1 % des Normalwerts) häufig, bei Patienten mit moderater Erkrankung (FVIII-Aktivität 1 % bis <5 % des Normalwerts) manchmal und bei Patienten mit milder Erkrankung (FVIII-Aktivität 5 % bis <40 % des Normalwerts) selten auftreten [3].

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 [4]. Der Orphan Drug Status wurde in der „Positive Opinion“ durch das zuständige Komitee der EMA und mit der Zulassung am 24. August 2022 bestätigt [5, 6]. Nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt, ausgenommen bei Arzneimitteln bei denen der Umsatz des 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.

Gemäß den aktuellen Leitlinien ist eine prophylaktische FVIII-Ersatztherapie der empfohlene Behandlungsstandard für Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Inhibitoren [2, 7]. Das Ziel einer Langzeitbehandlung ist ein Talspiegel von mindestens 3 bis 5 %, um das Auftreten von Gelenkarthropathien zu verhindern [2, 7]. Gemäß internationalen Leitlinien ist es das Ziel die FVIII-Spiegel im Blut kontinuierlich über 1 % zu halten, um damit Talspiegel mit einer niedrigeren Restaktivität zu vermeiden und so das Risiko von spontanen Blutungsepisoden zu minimieren [2, 8-12]. Die Prophylaxe soll es Menschen mit Hämophilie ermöglichen, ein gesundes und aktives Leben zu führen. Hierbei besteht der therapeutische Standard sowohl aus plasmatischen als auch rekombinanten FVIII Präparaten, die in regelmäßigen Abständen von 2-3-mal in der Woche als intravenöse Infusion verabreicht werden. In den letzten Jahren wurde intensiv an der Entwicklung von FVIII Präparaten gearbeitet, die eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen und somit in längeren Abständen gegeben werden können [10].

Zudem wurde im Jahr 2018 der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab für die Therapie von Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern in Europa zugelassen [13]. Eine Indikationserweiterung für Patienten ohne Inhibitoren erfolgte im März 2019 [14]. Emicizumab verbindet den aktivierten Faktor IX und Faktor X. Dadurch wird die Funktion des fehlenden

aktivierten FVIII nachgeahmt, die für eine effektive Hämostase notwendig ist. Im Vergleich zu der Behandlung mit den herkömmlichen FVIII-Präparaten wird Emicizumab subkutan in Abständen von 1-4 Wochen appliziert [15].

Mit dem Einsatz der Gentherapie Valoctocogen Roxaparvovec wird eine neue Therapieoption zur Behandlung der Hämophilie A angeboten, die als Einmaltherapie in Form einer einmaligen Infusion eine langandauernde Expression von FVIII gewährleistet. Dadurch wird die jährliche Blutungsrate deutliche reduziert, die Belastung durch eine prophylaktische Behandlung mit Faktorpräparaten entfällt und die Lebensqualität der Patienten verbessert sich signifikant.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Beratungsgespräch, welches am 18.03.2020 unter der Beratungsanforderung 2019-B-321 nach § 8 Absatz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und § 7 der Verfahrensordnung des G-BA u. a. zu dem Thema „Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Valoctocogen Roxaparvovec“ stattfand, folgende zVT bestimmt:

„Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate“

Der bispezifische Antikörper Emicizumab wurde vom G-BA nicht als zVT als geeignet bewertet, da es sich um eine erst kürzlich zugelassene und noch nicht im Markt etablierte Therapie handelt. Für Emicizumab konnte im gegenständlichen Anwendungsgebiet bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper kein patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber der zVT nachgewiesen werden [16].

Obwohl für die Bewertung von Valoctocogen Roxaparvovec als Orphan Drug ein Vergleich gegenüber einer zVT nicht erforderlich ist, sieht BioMarin auch Emizumab als potenzielle zVT im gegenständlichen Anwendungsgebiet an. Die Therapie ist mittlerweile seit mehr als vier Jahren etabliert und hat einen erheblichen Anteil an der Versorgung der Patienten mit Hämophilie A. Zudem wird Emicizumab auch in den Leitlinien zur prophylaktischen Therapie der schweren Hämophilie empfohlen [7].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Der G-BA hat im Beratungsgespräch am 18.03.2020 zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) ohne nachweisbare Antikörper gegen den AAV5, „rekombinante oder aus humanen Plasma gewonnen Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate“ als zVT bestimmt [17].

Für Valoctocogen Roxaparvovec ist der Vergleich gegenüber einer zVT als Orphan Drug aufgrund der Bestimmungen des § 35a SGB V nicht notwendig. Vielmehr werden in dem vorliegenden Dossier die Daten verwendet, auf denen die Zulassung von Valoctocogen Roxaparvovec basiert. Dabei handelt es sich um die Studien:

1. Eine Phase 1/2, Dosis-Eskalations-, Sicherheits-, Verträglichkeits- und Wirksamkeitsstudie von Valoctocogen Roxaparvovec, einem Adenovirus-assoziierten Virusvektor-vermittelten Gentransfer von menschlichem Faktor VIII bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (NCT02576795) [18, 19]

2. Eine offene, einarmige Phase-3-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von BMN 270, einem Adeno-assoziierten Virusvektor-vermittelten Gentransfer von menschlichem Faktor VIII bei Hämophilie-A-Patienten mit Rest-FVIII-Spiegeln ≤ 1 IE/dl, die prophylaktische FVIII-Infusionen erhalten (NCT03370913) [20-22]

3. Eine prospektive, nicht-interventionelle Studie über Blutungsepisoden, Faktor-VIII-Infusionen, und von Patienten berichteten Outcomes bei Personen mit schwerer Hämophilie A [23]

Der G-BA setzt voraus, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um FVIII substitutionspflichtige Hämophilie-Patienten handelt. Er geht davon aus, dass die Patienten im Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec für eine Prophylaxe (nicht für eine Bedarfsbehandlung) in Frage kommen. Eine alleinige Bedarfsbehandlung wird nicht als adäquate zVT erachtet.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Entfällt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in diesem Abschnitt enthaltenen Informationen sind der Niederschrift des Beratungsgespräches vom 18.03.2020 (2019-B-321), Angaben zur zugelassenen Indikation der Fachinformation als auch über Pubmed recherchierte Publikationen und weiterer Fachliteratur entnommen. Dabei wurden in nicht-systematischen Recherchen Therapieempfehlungen und Leitlinien für Patienten mit Hämophilie A sowie Publikationen zu den aktuell in der Versorgung angewendeten Therapieregimen bei diesen Patienten gesucht.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2020; 26 Suppl 6: 1-158.

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

4. COMP, Public summary of opinion on orphan designation - Adeno-associated viral vector serotype 5 containing a B-domain deleted variant of human coagulation factor VIII gene for the treatment of haemophilia A. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1622-public-summary-opinion-orphan-designation-adeno-associated-viral-vector-serotype-5-containing-b_en.pdf, [Aufgerufen am: 29.07.2022]. 2016

5. , CHMP. Summary of opinion (initial authorisation) Roctavian valoctocogene roxaparvovec. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-roctavian_en.pdf, [Aufgerufen am: 31.08.2022]. 2022

6. European Comission, COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 24.8.2022 granting a conditional marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Roctavian - valoctocogene roxaparvovec", an orphan

medicinal product for human use. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1668.htm, [Aufgerufen am: 31.08.2022]. 2022

7. 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: 25.08.2022]. 2020

8. Collins, P. W., Blanchette, V. S., Fischer, K., Björkman, S., Oh, M. et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2009; 7(3): 413-20.

9. Miesbach, W., Kittler, S., Bauhofer, A., Konigs, C., Becker, T. et al. Long-term analysis of the benefit of prophylaxis for adult patients with severe or moderate haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2020; 26(3): 467-477.

10. Miesbach, W., Schwable, J., Muller, M. M., Seifried, E. Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(47): 791-798.

11. Oldenburg, J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125(13): 2038-44.

12. Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S. et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2013; 19(1): e1-47.

13. European Medicines Agency, Assessment Report Hemlibra. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/hemlibra-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 25.08.2022]. 2018

14. European Medicines Agency, Hemlibra - Procedural Steps Taken. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/hemlibra-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf, [Aufgerufen am: 03.08.2022]. 2022

15. Roche Pharma AG, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Emicizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 29.07.2022]. 2018

16. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper) vom 05.09.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-449/2019-09-05_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-426.pdf, [Aufgerufen am: 24.04.2022]. 2019

17. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2019-B-321[Aufgerufen am: 13.01.2022]. 2020

18. BioMarin International Inc. A 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 (Study 270-201). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 29.03.2021, Report vom 21.01.2022.

19. Pasi, K. J., Laffan, M., Rangarajan, S., Robinson, T. M., Mitchell, N. et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021; 27(6): 947-956.

20. BioMarin International Inc. 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 (Study 270-301). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 16.11.2020, Report vom 26.05.2021.

21. Ozelo, M., Mahlangu, J., Giermasz, A., Leavitt, A., Laffan, M. et al. Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec Adeno-associated Virus Gene Transfer for Severe Hemophilia A: Results from the Phase 3 GENEr8-1 Trial. Res Pract Thromb Haemost 2021; 5(suppl 2).

22. Ozelo, M. C., Mahlangu, J., Pasi, K. J., Giermasz, A., Leavitt, A. D. et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med 2022; 386(11): 1013-1025.

23. BioMarin International Inc. A Prospective Non-Interventional Study of Bleeding Episodes, Factor VIII Infusions, and Patient-Reported Outcomes in Individuals with Severe Hemophilia A (Study 270-902). Finaler Clinical Study Report (CSR), Datenschnitt vom 04.12.2019, Report vom 20.04.2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 [1, 2].

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 [2-4] Spontane Mutationen in dem *F8*-Gen können eine Hämophilie A ebenfalls hervorrufen [5]. Insgesamt ist etwa 1 von 5.000-10.000 männlichen Neugeborenen von der Krankheit betroffen [5, 6].

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 [7]. FVIII stellt einen essenziellen Kofaktor in der Blutgerinnungskaskade dar.

Pathogenese

FVIII wird im menschlichen Körper von dem vaskulären, glomerulären und tubulären Endothelium, sowie von sinusoidalen endothelialen Zellen der Leber synthetisiert und in das Blut freigesetzt [8]. Im Blut liegt FVIII hauptsächlich in einem stabilen Komplex mit dem von-Willebrand Faktor (vWF) vor, sodass die Stabilität des FVIII maßgeblich von dem vWF abhängig ist. Dies bestimmt die Obergrenze für die Halbwertszeit bestehender FVIII-Ersatztherapien, da diese letztendlich durch die Halbwertszeit von ca. 15 Stunden von vWF determiniert sind [9]. Der FVIII ist ein nicht-enzymatischer Kofaktor des aktivierten

Faktor IX (FIXa) bei der Aktivierung des Faktor X (FX). Nach proteolytischer Aktivierung interagiert FVIIIa mit FIXa und bildet einen nicht-kovalenten Komplex zusammen mit membranständigen Phospholipiden aktivierter Thrombozyten, um an FX zu binden und in seine aktive Form umzuwandeln [10].

Die Blutgerinnungskaskade kann über zwei unterschiedliche Wege ausgelöst werden, die als „extrinsischer“ bzw. „intrinsischer“ Weg bezeichnet werden. Der intrinsische Weg wird ausgelöst, wenn das Plasma mit einer Reihe von negativ geladenen Oberflächen in Kontakt kommt. Hochmolekulares Kininogen (HMWK) wird dann im Rahmen einer Endothelschädigung durch die Bindung an Proteine der Extrazellulärmatrix aktiviert und dient als Kofaktor für die Aktivierung von Prekallikrein (PK). Außerdem unterstützt HMWK die Umwandlung des Faktors XII in seine aktive Form XIIa, wodurch die Aktivierung des intrinsischen Pfads der Gerinnungskaskade beginnt. Der extrinsische Weg wird ausgelöst, wenn Gewebefaktor (TF, tissue factor) mit Plasma in Kontakt kommt und einen Komplex mit aktiviertem Faktor VII (FVIIa) bildet. FVIII stellt einen essenziellen Kofaktor in der Blut-Gerinnungskaskade dar und löst sich nach Aktivierung (FVIIIa) von Thrombin (Faktor IIa) aus dem bestehenden Komplex. Hierbei aktiviert er als Kofaktor von Faktor IXa den Faktor X, welcher die entscheidende Reaktion von Prothrombin zu Thrombin in der Gerinnungskaskade katalysiert (siehe Abbildung 3-1) [11, 12].

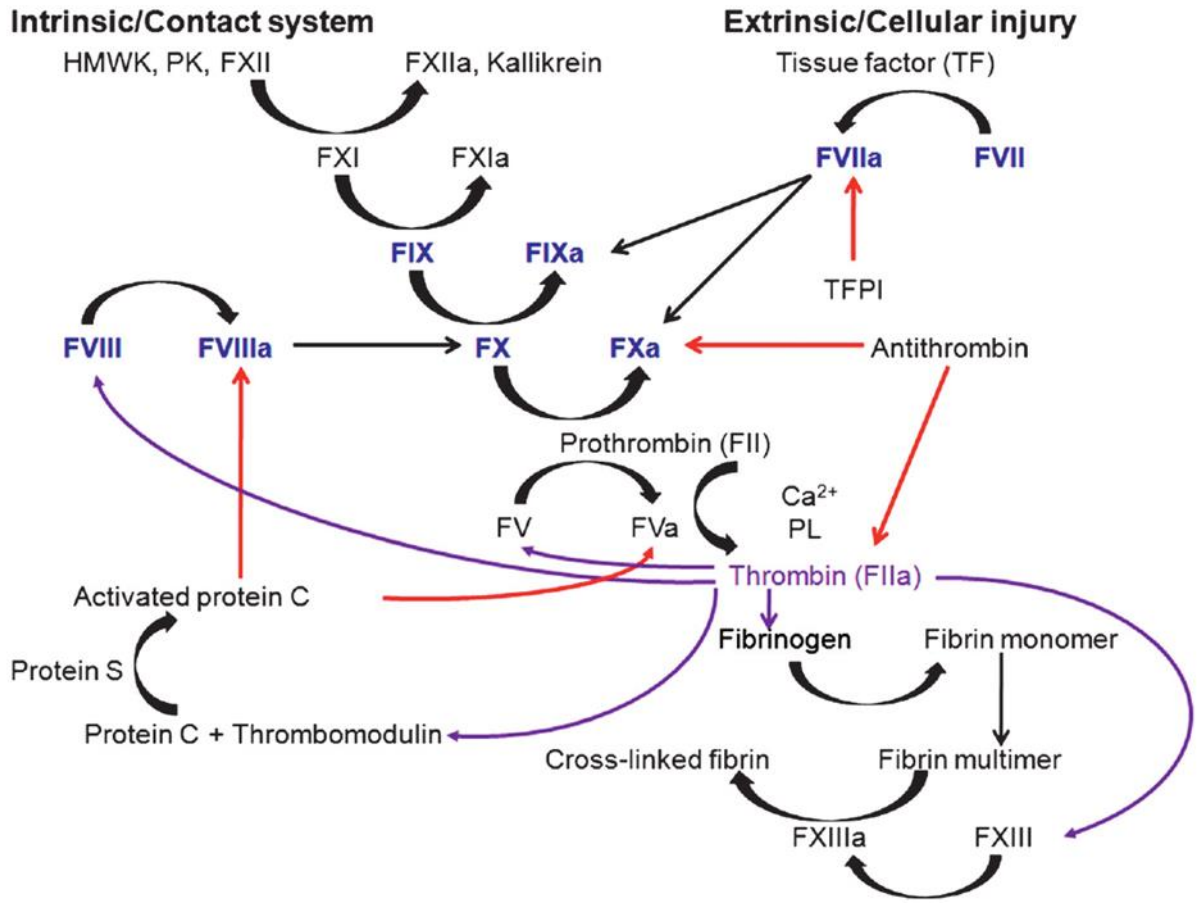

Abbildung 3-1: Intrinsischer und extrinsischer Weg in der Blutgerinnungskaskade
Schwarzer Pfeil: Umwandlung oder Aktivierung der Faktor- oder Kofaktorfunktion; rote Pfeile: Wirkung von Inhibitoren; violette Pfeile: verschiedene Funktionen des Thrombins. HMWK: Hochmolekulares Kininogen (high molecular weight kininogen); PK: Prekallikrein; TF: Gewebefaktor (tissue factor); TFPI: Inhibitoren des Gewebefaktorweges
Quelle: Nichols et al. 2009 [12]

Klassifikationen

Die Hämophilie wird je nach Restvorkommen und Aktivität des FVIII, welche im Blut gemessen wird, in drei unterschiedliche Schweregrade kategorisiert (siehe Tabelle 3-1). Je nach Ausmaß der in Laboruntersuchungen gemessenen FVIII-Aktivität, werden die Patienten in Fälle mit schwerer (FVIII-Aktivität weniger als 1 %), moderater (FVIII-Aktivität 1 bis 5 %) oder milder (FVIII-Aktivität 5 bis 40 %) Hämophilie eingeteilt, da die Restaktivität das Blutungsrisiko beeinflusst [1, 2, 13, 14]. Demgegenüber besitzen Personen, die nicht an der Krankheit leiden, eine endogene FVIII-Aktivität zwischen 50-150 % (0,5 und 1,5 IE/ml). Während Patienten mit unbehandelter schwerer Hämophilie bis zu 60 Blutungen pro Jahr aufweisen, haben Patienten mit milder Hämophilie weniger als eine Blutung pro Jahr [15].

Tabelle 3-1: Schweregrad 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 [2]

Etwa die Hälfte der Patienten sind von einer schweren Hämophilie betroffen, die mit spontanen Blutungen (meist in Gelenken) und abnormen Blutungen schon bei geringen Verletzungen und Operationen einhergeht, und lebensbedrohlich sein können [16, 17]. Eine moderate Hämophilie, insbesondere FVIII-Restaktivitäten von 1-2 %, weist ähnliche Symptome wie die schwere Form auf, da es auch bei einer moderaten Form zu abnormen Blutungen bei kleinen Verletzungen oder Operationen kommt. Spontane Blutungen sind hingegen deutlich seltener zu verzeichnen. Eine unbehandelte moderate Form hat eine deutlich bessere Prognose als eine schwere, unbehandelte Form der Hämophilie. Bei einer milden Form treten keine Spontanblutungen auf. Jedoch kommt es auch bei dieser Form zu abnormalen Blutungen, welche allerdings meist nur bei schwereren Verletzungen oder Operationen auftreten [18].

Hämophilie A ist eine heterogene Erkrankung, und obwohl der Schweregrad von Hämophilie-Patienten üblicherweise auf der Grundlage der FVIII-Konzentration im Plasma kategorisiert wird, kann diese Klassifizierung für die klinische Behandlung von Hämophilie-Patienten zumindest teilweise unzureichend sein [19, 20]. So haben beispielsweise 10-20 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A nur minimale oder gar keine Blutungskomplikationen. Diese Beobachtungen legen nahe, dass Behandlungsentscheidungen idealerweise nicht nur auf der Grundlage des FVIII-Spiegels eines Patienten getroffen werden sollten, sondern auch auf der Grundlage des klinischen Schweregrads in Bezug auf Blutungskomplikationen [21, 22]. Die Diskrepanz zwischen der Krankheitseinstufung auf der Grundlage des FVIII-Spiegels und den Blutungsergebnissen wird in den jüngsten Behandlungsrichtlinien der WFH anerkannt, die eine Prophylaxe für Menschen mit einem schweren Phänotyp empfehlen [2].

Klinisches Bild und Diagnose

Der Krankheitsverlauf der Hämophilie A hängt sowohl vom Schweregrad der Hämophilie als auch von der Behandlung ab. Unbehandelt sind Hämophilie A-Patienten mit einer schweren Verlaufsform immer der Gefahr ausgesetzt, schon bei leichten Verletzungen zu verbluten. Sie entwickeln die schwersten Arthropathien aufgrund von Blutungen in die Gelenke. Diese Folgen sind durch die Entwicklung und damit auch dem Zugang der prophylaktischen Therapie mit

FVIII-Präparaten in Ländern, wie es in Deutschland der Fall ist, kaum noch zu befürchten [23, 24].

Die schwere Hämophilie A ist verglichen mit der moderaten Hämophilie A durch eine höhere Anzahl an spontanen Blutungen gekennzeichnet, die in 70-80 % der Fälle in den Gelenken auftreten [25, 26]. Die häufigste Stelle nicht-traumatischer, spontaner intraartikulärer Blutungen bei Kindern und Erwachsenen ist der Knöchel, gefolgt von Ellenbogen und Knie [26]. Etwa die Hälfte der Kinder mit schwerer Hämophilie hat im Alter von 6 bis 8 Monaten, wenn die körperliche Aktivität zunimmt, eine Muskelblutung oder ein Hämatom [27]. Bei schwerer Hämophilie kann es zu spontanen Muskelblutungen in den Unterschenkeln, im Gesäß, im Iliopsoas-Muskel und in den Unterarmen kommen [28]. Wiederkehrende Gelenkblutungen induzieren eine Kaskade von entzündlichen und degenerativen Prozessen, die die Synovia (Gelenkinnenhaut), den Knorpel und den Knochen verletzen. Solche Gelenke werden als Zielgelenke bezeichnet und von der International Society on Thrombosis and Haemostasis formell als Gelenk definiert, das innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten drei oder mehr spontane Blutungen aufweist. Blut im Gelenkraum induziert entzündliche Veränderungen der Synovialis und degenerative Veränderungen des Knorpels, die gleichzeitig auftreten. Ursächlich für diese Veränderungen ist das in die Synovialflüssigkeit freigesetzte Eisen, das sowohl proinflammatorisch als auch pro-angiogen wirkt [29-31]. Dadurch wird eine Neovaskularisierung begünstigt, die zur Bildung neuer brüchiger Gefäße führt, die anfälliger für Blutungen sind. Dies mündet in einen Kreislauf aus Blutungen, Eisenansammlung, Hypertrophien der Synovialis und weiteren Blutungen, die letztlich dauerhafte Gelenkschäden bedingen. Dies führt jedoch nicht bei allen Patienten langfristig zum gleichen Zustand. Einige Patienten entwickeln eine chronische Synovitis mit einer Gelenkschwellung, die durch eine Entzündung der Gelenkschleimhaut und Hypertrophie verursacht wird, aber ohne klare Knorpelschäden, während andere eine hämophile Arthropathie mit einer signifikanten osteochondralen Schädigung ohne Synovitis entwickeln [32]. Die Arthropathie führt zu Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und Muskelatrophie, so dass Aktivitätseinbußen zu beobachten sind [33]. Damit verbunden kommt es zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie[2, 34-36] Eine weitere Komplikation, die bei Hämophilie Patienten auftreten und lebensbedrohlich sein kann, sind intrakranielle Blutungen [37-39].

Als wichtigster Screening-Test ist die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) bei schwerer Hämophilie massiv verlängert. Bei milder Hämophilie kann die PTT grenzwertig sein. Die Diagnose der Hämophilie ist relativ einfach und wird durch Messung der FVIII-Gerinnungsaktivität gestellt. Das Alter, in dem sich Symptome der Erkrankung zeigen, ist je nach FVIII-Aktivität bei den Patienten unterschiedlich. In westlichen Industrieländern wird die Diagnose der Hämophilie sehr früh gestellt [14, 33, 40]. So beträgt das mittlere Alter bei der Diagnose 36 Monate für Menschen mit milder Hämophilie, 8 Monate für Menschen mit moderater Hämophilie und einen Monat für Menschen mit schwerer Hämophilie [41]. In etwa zwei Dritteln der Fälle liegt eine familiäre Vorgeschichte vor. Manchmal werden vorgeburtliche Gentests durchgeführt, um die Hämophilie vor der Geburt zu diagnostizieren.

Voraussetzung ist hierfür, dass die Mutation bekannt ist, die in der Familie zur Hämophilie geführt hat [42].

Zudem können durch die Identifizierung von Genmutationen Aussagen über die Schwere der Hämophilie getroffen werden. Große Deletionen und Nonsense-Mutationen bergen das höchste Risiko für die Bildung von Inhibitoren, wohingegen bei Missense- und Spleißmutationen das Risiko am geringsten ist [43]. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind der Nachweis von Inversionen des Introns 22 (bei 40-45 % der Patienten mit schwerer Erkrankung) und des Introns 1 (bei 1-6 % der Patienten mit schwerer Erkrankung) des *F8*-Gens die häufigsten Mutationen und werden daher in der Regel zuerst gesucht, gefolgt von einer vollständigen Gensequenzierung, wenn diese negativ sind [44-46].

Derzeitige Therapieoptionen zur Behandlung der Hämophilie A

Die derzeit empfohlene Therapie für Hämophilie ist die prophylaktische Verabreichung von exogenen Gerinnungsfaktoren, die aus gepooltem Plasma oder rekombinantem Protein gewonnen werden, um Blutungen zu verhindern [1, 2, 33]. Zudem kann der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab als prophylaktische Therapie eingesetzt werden [1, 5]. Ziel der Prophylaxe ist es, die Zahl von spontanen Blutungsepisoden und damit einhergehend das Auftreten von Hämarthrosen zu verhindern und die normale Funktion des Bewegungsapparates aufrechtzuerhalten [1]. Die prophylaktische Therapie zur Vermeidung von Blutung verfolgt je nach Alter und Grunderkrankung des Patienten unterschiedliche Ziele [19]. Die Primärprophylaxe beginnt im frühen Kindesalter bei Fehlen einer dokumentierten Gelenkerkrankung, vor der zweiten klinisch sichtbaren Gelenkblutung und vor dem Alter von 3 Jahren. Bei diesen Patienten, kann ein Leben ohne Gelenkarthropathie erreicht werden. Die Sekundärprophylaxe beginnt nach 2 oder mehr Gelenkblutungen, aber vor dem Auftreten einer Gelenkerkrankung, die die durch eine körperliche Untersuchung und/oder bildgebende Untersuchungen nachgewiesen wird. Diese Patienten können bereits ein erhebliches Risiko für die Entwicklung einer Gelenkarthropathie haben. Tertiärprophylaxe ist definiert als Behandlungsbeginn nach dem Beginn der Gelenkerkrankung in jedem Alter des Patienten. Zu den Zielen bei diesen Patienten das Fortschreiten der Gelenkerkrankung zu verlangsamen, Schmerzen und Schmerzen und Entzündungen sowie die Erhaltung der Mobilität, insbesondere bei erwachsenen Hämophilen mit bereits fortgeschrittener Gelenkerkrankung [33].

Zusätzliche Infusionen werden bei Durchbruchblutungen, nach traumatischen Verletzungen und vor sportlichen Aktivitäten oder Operationen verabreicht [5]. Während in der Vergangenheit feste Dosen zur Prophylaxe eingesetzt wurden, gibt es mittlerweile auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten abgestimmte Dosierungsschemata. Für Patienten mit Hämophilie A mit schwerem Phänotyp, einschließlich Patienten mit mittelschwerer Hämophilie, die zu Blutungen neigen, empfiehlt die WFH, dass diese Patienten eine Prophylaxe erhalten, die ausreicht, um jederzeit Blutungen zu verhindern, dass aber die Prophylaxe individuell angepasst werden sollte, wobei der Blutungsphänotyp des Patienten, der

Gelenkstatus, die individuelle Pharmakokinetik sowie die Selbsteinschätzung und Präferenz des Patienten berücksichtigt werden sollten [2, 5].

Für die sogenannte pharmakokinetisch (PK) gesteuerte Prophylaxe wird eine individuelle Pharmakokinetik mit computersimulierten Dosen und Intervallen verwendet, mit dem Ziel die FVIII-Aktivität zu jeder Zeit über dem Niveau von 1 % zu halten [47], einschließlich des Zeitraums unmittelbar vor der nächsten Infusion (Talspiegel). Wie in Abbildung 3-2 beispielhaft veranschaulicht, sinkt die FVIII-Aktivität jeweils zum Ende des Dosisintervalls vor der nächsten planmäßigen Infusion eines Standard-FVIII-Präparats unter einen bestimmten kritischen Wert wie z. B. 1 %, ab dem die Patienten erwartungsgemäß einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt sind [48]. Zum Verlauf nach Infusion eines FVIII-Präparats mit verlängerter Halbwertszeit siehe Abbildung 3-2.

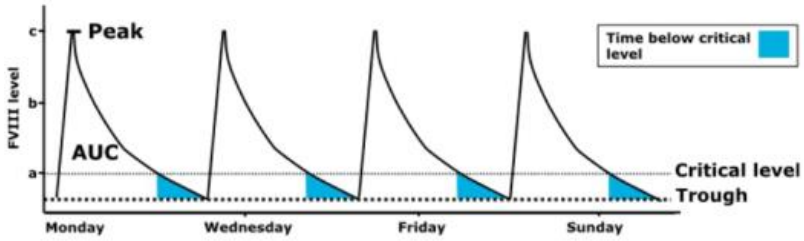

Abbildung 3-2: Hypothetischer Verlauf der FVIII-Aktivität nach Infusion eines konventionellen FVIII-Präparats alle zwei Tage

Der blau markierte Bereich bildet den Zeitraum ab, während dem die FVIII-Aktivität unterhalb eines willkürlich gewählten kritischen Bereichs liegt (traditionell 1 %), der von Patient zu Patient unterschiedlich ist.

Quelle: Mahdi et al., 2015 [48]

Inzwischen liegt Evidenz vor, dass FVIII-Talspiegel von 1 % unzureichend sein können [2], und höhere FVIII-Spiegel erforderlich sind, um Blutungen möglichst vollständig zu unterbinden (siehe Kapitel 3.2.2). Um Unsicherheiten sowohl auf Seiten der Ärzteschaft als auch Patienten auszuräumen und die personalisierte Prophylaxe mit FVIII-Präparaten zu erleichtern, hat eine internationale Expertengruppe FVIII-Zielbereiche je nach Risikoprofil im Rahmen eines Delphi-Konsensus-Statements erarbeitet. Das lange Zeit gültige Grundkonzept, dass FVIII-Talspiegel von mindestens 1 % unter Prophylaxe aufrechterhalten werden sollten, wird aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität zunehmend diskutiert. Die deutschen Leitlinien empfehlen, dass die Talspiegel für FVIII über 3 bis 5 % liegen sollten.

Eine der größten Einschränkungen von Faktorkonzentraten ist die Notwendigkeit, sie aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit (8-12 Stunden für FVIII) intravenös und relativ häufig zu infundieren. In den letzten Jahren wurden rekombinante Gerinnungsfaktoren mit verlängerter Halbwertszeit entwickelt, die durch PEGylierung oder die Fusion von Faktoren mit einem anderen Protein mit einer längeren Halbwertszeit, wie z. B. der fragmentarisch kristallisierbaren (Fc) Region des Immunglobulins G (IgG) oder des menschlichen Albumins, hergestellt werden, die beide den lysosomalen Abbau des Faktors verzögern und sie wieder in den Kreislauf zurückführen [49-52]. Diese Strategien erhöhen die Halbwertszeit bei

rekombinantem FVIII um das etwa 1,5- bis 1,6-fache. Für die Patienten resultieren daraus etwas längere Behandlungsintervalle, wobei die regelmäßigen Infusionen immer noch eine erhebliche Belastung darstellen und das Risiko niedriger Talspiegel nach wie vor erhalten bleibt [53, 54].

Die häufigste Komplikation bei der Behandlung der schweren Hämophilie ist die Entwicklung von Hemmkörpern gegen das verabreichte Gerinnungsfaktor-Konzentrat (Hemmkörperhämophilie) [2, 55]. Diese tritt bei etwa 30 % der Patienten auf und ist besonders häufig während der ersten Behandlungsphase, mit der höchsten Inzidenz in den ersten 20 Behandlungstagen mit exogenem FVIII und einer zweiten Phase bis Tag 75, in der frühen Kindheit zu beobachten [56]. In solchen Fällen zeigt der Gerinnungsfaktorersatz fast keine Wirkung mehr, so dass alternative Behandlungsstrategien mit Emicizumab [57], dem Prothrombinkomplex-Konzentrat oder der gentechnisch hergestellte, aktivierte Gerinnungsfaktor VII (rFVIIa) zum Einsatz kommen [58, 59]. Bei etwa 80 % der Patienten kann eine Immuntoleranztherapie angewendet werden, um der Hemmkörperbildung entgegenzuwirken [1]. Eine Immuntoleranztherapie wird in Deutschland derzeit gegenüber einer dauerhaften Therapie mit Emicizumab bevorzugt [5]. Diese besteht aus der regelmäßigen Gabe hochdosierter Gerinnungsfaktor-Infusionen, die über eine lange Zeitspanne zu einer Elimination der Hemmkörper führt, jedoch mit hohen Kosten verbunden ist [60].

Seit März 2018 ist das Arzneimittel Emicizumab verfügbar, welches einen anderen Ansatz und Applikationsweg für die Patienten mit Hämophilie A bietet als die konventionelle Behandlung mit FVIII-Präparaten [7]. Ursprünglich wurde das Medikament als Behandlungsoption für Hämophilie-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern entwickelt [59]. Im Februar 2019 erfolgte dann die Indikationserweiterung für Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper [61]. Es handelt sich um einen bispezifischen monoklonalen Antikörper, der in der Gerinnungskaskade den bestehenden FVIII-Mangel kompensiert, indem er sowohl an den Gerinnungsfaktor IXa als auch an den FX bindet, wodurch diese aktiviert werden und somit Blutungen vorgebeugt oder reduziert werden [62]. Durch diesen Aktivierungsschritt wird die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnung eingeleitet, welche in der Bildung von Fibrin resultiert. Dies ermöglicht eine Blutstillung (Hämostase), da das zuvor entstandene Thrombozytenaggregat stabilisiert und fest an der Wand des verletzten Gefäßes verankert wird [63]. Es hat sich gezeigt, dass Emicizumab eine vergleichbare Blutungskontrolle wie die konventionellen FVIII-Präparate ermöglicht [5, 64]. Zudem kann es subkutan und in längeren Abständen verabreicht werden (zwischen 1 und 4 Wochen) [57]. Seitens des G-BA wurde Emicizumab im Beratungsgespräch nicht als zVT bestimmt, da die Therapie im Jahr 2020 noch nicht als therapeutischer Standard für die Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A angesehen wurde [65]. In den Leitlinien der Bundesärztekammer wird Emicizumab mit dem Evidenzniveau 1A empfohlen [5]. Ein Zusatznutzen von Emicizumab im Vergleich zur Standardtherapie mit FVIII-Präparaten gilt bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper derzeit als nicht belegt [66].

Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung, sei es mit Faktorkonzentraten oder Emicizumab, wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A in Deutschland empfohlen, um eine hämophile Arthropathie oder deren Fortschreiten zu verhindern

(Evidenzlevel 1A) [5]. Auch bei bislang nicht prophylaktisch behandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit bereits vorgeschädigten Gelenken wird eine sogenannte tertiäre Prophylaxe empfohlen, u. a., um das Fortschreiten der Gelenkerkrankung abzumildern [2].

Die Zielpopulation von Valoctocogen Roxaparvovec umfasst alle erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem FVIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 [67].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Ziele der Hämophilie-Behandlung sind gemäß der „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020“ [5]:

- die Verhinderung von Blutungen,
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Alle Patienten mit Hämophilie A sind anfällig für Blutungen, welche langfristige Komplikationen und potenziell lebensbedrohliche Situationen zur Folge haben können. Insbesondere Blutungen in den Gelenken können zu hämophiler Arthropathie, Zerstörung des Gelenkknorpels und degenerativen Gelenkschäden führen [68, 69]. Besonders gefährlich für Patienten sind Blutungen des Hirngewebes, auch intrazerebrale Blutungen genannt [70].

Oberstes Ziel einer jeden blutungsvorbeugenden Behandlung ist es, die Zahl der Spontanblutungen auf ein Minimum zu reduzieren und idealerweise, dass die Patienten keinerlei Blutungen mehr entwickeln („zero bleeds“) [1, 2, 33]. Hintergrund dieser Empfehlung ist, dass das Ausmaß der Gelenkschäden von der Zahl der Gelenkblutungen abhängt und eine einmal eingetretene Arthropathie selbst dann lebenslang voranschreitet, wenn keine Blutungen mehr auftreten sollten [33].

Der therapeutische Bedarf im gegenständlichen Anwendungsgebiet ergibt sich einerseits aus den Therapiezielen, allem voran Blutungen vorzubeugen, und andererseits aus den Limitationen der verfügbaren Therapien (FVIII-Präparaten und Emicizumab).

Vor- und Nachteile der aktuellen Therapie

Derzeit besteht die Therapie der schweren Hämophilie A aus einer prophylaktischen Behandlung je nach Zulassung mindestens ein- bis dreieinhalb Mal pro Woche, d. h., aus einer lebenslangen Substitution von FVIII, individuell auf den Patienten abgestimmt [2, 71]. Dafür werden sowohl aus humanem Plasma extrahierte und virusinaktivierte FVIII-Präparate als auch rekombinante FVIII-Präparate (rFVIII), die gentechnisch hergestellt werden, eingesetzt [5, 7]. In den letzten Jahren wurden die rekombinant-hergestellten FVIII-Präparate weiterentwickelt, indem man sich auf die Verlängerung der Halbwertszeit von rFVIII konzentriert und diese optimiert hat [33]. Die damit erzielten Fortschritte sind im Vergleich zu den FIX-Präparaten (Halbwertszeit von bis zu 100 Stunden) bei Hämophilie B jedoch vergleichsweise gering, da die Halbwertszeit von rFVIII-Präparaten aufgrund der Interaktion zwischen FVIII und dem vWF auf lediglich 15-18 Stunden vs. 8-12 Stunden bei den Standard-Präparaten verlängert werden kann [33, 52, 72]. Diese müssen nach wie vor regelmäßig intravenös verabreicht werden [2]. Auch eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung mit dem bispezifischen Antikörper Emicizumab zählt inzwischen zu den bei schwerer Hämophilie A empfohlenen Therapien [5], die WFH weist allerdings auf ungeklärte Fragen zum Langzeiteffekt auf die Gelenke und Immunogenität von Emicizumab bei Patienten ohne Inhibitoren hin [2].

Therapieziel: Vorbeugung von Blutungen und Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen

Obwohl die prophylaktische Behandlung mit Faktorenkonzentraten die Blutungsereignisse deutlich reduziert im Vergleich zu einer on demand Behandlung, hat sich gezeigt, dass nicht alle behandlungsbedürftigen Blutungen verhindert werden können [73]. Patienten mit schwerer Hämophilie weisen trotz prophylaktischer Behandlung eine jährliche Blutungsrate von 1-4 auf [74]. Die Angaben über Blutungsraten entsprechen nicht der Anzahl an Blutungen, die im täglichen Behandlungsgeschehen zu beobachten sind. Hier lässt sich erkennen, dass Patienten trotz Prophylaxe deutlich höhere Blutungsraten aufweisen. In einer Studie von Kruse-Jarres et al. (2019), die eine ähnliche Patientenpopulation wie in den Studien mit Valoctocogen Roxaparvovec untersuchten, zeigten sich annualisierte Blutungsrate (annualised rate of bleeding, ABR) von 5,0 (95 % KI: 3,3, 7,5) bei den behandelten Blutungen. Betrachtet man alle Blutungen, so lag die ABR bei 6,2 (95 % KI: 4,2, 9,2) [75]. Ein vergleichbares Ergebnis zeigt sich in der Studie von Kenet et al. (2021), in der eine ABR (bezogen auf alle Blutungsereignisse) von 5,04 (SD 7,53) beobachtet wurde. Die Rate an behandelten Blutungen lag bei 4,64, (SD 7,0) [76]. Eine post-hoc Analyse der Studie BMN 270-902 untersuchte die ABR von Probanden mit hoher FVIII-Verwendung (≥4000 IE/kg/Jahr) vs. niedriger FVIII-Verwendung (<4000 IE/kg/Jahr). Die Analyse zeigte bei Probanden mit hoher FVIII-Verwendung vs. niedriger FVIII-Verwendung vergleichbare Ergebnisse mit einer ABR für behandelte Blutungen von 5,03 (SD 7,07) vs. 4,38 (SD 6,52) [77]. Die Probanden der Studie BMN 270-201 wiesen ebenfalls vor der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec trotz prophylaktischer Behandlung mit FVIII-Präparaten hohe Blutungsraten auf. Die durchschnittliche Blutungsrate an behandelten Blutungen lag bei 13,40 (14,26) pro Jahr in der

gesamten Studienpopulation [78]. Ähnliche Ergebnisse wurden in der nicht-interventionellen Studienpopulation beobachtet, die für den intraindividuellen Vergleich zu Emicizumab herangezogen worden sind (ABR 4,8, 95 % KI: 3,2, 7,1) [61].

In einer schwedischen retrospektiven Studie zur Prophylaxe bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A traten bei 36 % aller Patienten innerhalb von 3 Jahren Gelenkblutungen auf, wobei mehr als die Hälfte davon 1-2 Blutungen/Jahr, bei manchen bis zu 10 Blutungen/Jahr auftraten [74, 79, 80].

Dass die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten mit FVIII-Präparaten unter realen Bedingungen nicht optimal sind, zeigt sich z. B. in einer Studie von Oldenburg et al. (2015), in welcher Daten über einen Zeitraum von 30 Jahren ausgewertet wurden. Patienten im frühen bis mittleren Alter wiesen schon deutliche Schädigungen an den Gelenken auf. Die Gelenkarthropathie entwickelte sich über viele Jahre, wobei die Sprunggelenke meistens als erstes betroffen waren, gefolgt von den Knien und nach 20 Jahren waren auch die Ellenbogen betroffen [33]. Die Beteiligung verschiedener Gelenke erfordert häufige orthopädische Behandlungen [81].

Nachfolgende Tabelle 3-2 zeigt auf Basis pivotaler Studien mit FVIII-Präparaten, dass bei Patienten unter Prophylaxe weiterhin Blutungen auftreten [1, 82, 83]. Für die dargestellten Studien wird zudem ausgewiesen, wie hoch der Anteil Patienten ist, bei denen keine Blutungen während der Laufzeit der Studien aufgetreten sind („zero bleeds“), bei denen das übergeordnete Therapieziel der Blutungsfreiheit somit erreicht wird. Die Mittelwerte der ABR sind in den Studien typischerweise höher als der Median [83], was darauf hindeutet, dass einige Patienten sehr viele Blutungen zu verzeichnen haben, während es auch Patienten ohne Blutungen gibt. Umgekehrt zeigt sich, dass ein hoher Anteil an Patienten auch unter einer prophylaktischen Therapie im Rahmen von kontrollierten Studien Blutungen aufweisen, unabhängig davon, welcher Behandlungsansatz verfolgt wird, wie z. B. fixe Dosierung, PK-gesteuert, nach Blutungsmuster oder Anwenderfreundlichkeit (höhere Dosierung, längere Intervalle) [84]. Dies wird durch 3-Jahres-Daten aus dem Versorgungsalltag bestätigt (rund 30 % blutungsfreie Patienten) [85] und betrifft auch die FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit und den bispezifischen Antikörper Emicizumab.

Tabelle 3-2: Zusammenfassung der Ergebnisse pivotaler Studien zur Prophylaxe mit FVIII-Standardpräparaten sowie Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit bei jugendlichen (in der Regel mindestens 12 Jahre alt) und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper sowie Emicizumab

Studie (Referenz)	**Prophylaxe-Regime**	**FVIII-Target (Talspiegel)**	**ABR**	**Blutungsfreie Patienten – n/N (%)**
Standard-FVIII-Präparate (rekombinant)				
Octocog alfa [47]	Alle 2 Tage (n=32)	Nicht zutreffend	Ø (SD) 1,6 (1,2) Median (IQR): 1,0 (3,5)	41 %

Studie (Referenz)	**Prophylaxe-Regime**	**FVIII-Target (Talspiegel)**	**ABR**	**Blutungsfreie Patienten – n/N (%)**
	PK-basiert alle 3 Tage (n=34)	Anpassung an Blutungen und FVIII <1 %	Ø (SD) 1,9 (1,1) Median (IQR): 2,0 (6,9)	26 %
Simoctocog alfa [86]	Alle 2 Tage (n=32)	Nicht zutreffend	Ø (SD) 2,28 (3,73) für alle Blutungen Median (IQR): 0,9 (0, 14,7)	50 %
LEOPOLD I-Studie, Octocog alfa [87]	2-mal (n=18) oder 3-mal pro Woche (n=44)	Nicht zutreffend (FVIII >1 % bei etwa 70% der Patienten)	Ø (SD) 3,8 (5,2) für alle Blutungen Median (Q1, Q3): 1,0 (0, 5,1)	37,5 % (2mal) 62,5 % (3mal) [61]
LEOPOLD II-Studie, Octocog alfa [88]	2-mal pro Woche (n=28)	Nicht zutreffend	Ø (SD) 5,7 (7,2) für alle Blutungen Median (Q1, Q3): 4,0 (0, 8,0)	27 %
	3-mal pro Woche (n=31)	Nicht zutreffend	Ø (SD) 4,3 (6,5) für alle Blutungen Median (Q1, Q3): 2,0 (0, 7,0)	
AFFINITY-Studie, Anti-hämophiler Faktor [89]	Alle 2 Tage, 3-mal die Woche oder im Ermessen des Prüfarztes (n=146)	Nicht zutreffend (frühere Behandlung und Phänotyp)	Ø (SD) 3,11 (5,05) für alle Blutungen Median (Q1, Q3): 1,14 (0,0, 4,2)	43 % [61]
FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit				
Ruriotocog alfa pegol				
[90]	2-mal wöchentlich	Nicht zutreffend	Schätzer (95 % KI): 2,17 (1,67, 2,81)	17 %
	PK-basiert (n=25)	≥ 3 %	Schätzer (95 % KI) 1,38 (0,58, 3,32)	
[91]	2-mal wöchentlich	> 1 %	Ø (SD) 3,7 (4,7) Median [Q1, Q3]: 1,9 [0,0, 5,8]	39,6 %
PROPEL-Studie [92]	PK-basiert	1-3 % (n=57)	Ø (SD) 3,6 (7,5) Median [Q1, Q3]: 2,0 [0,0, 4,0]	42 % (95 % KI 29, 55)
		8-12 % (n=53)	Ø (SD) 1,6 (3,4) 0,0 [0,0, 2,0]	62 % (95 % KI 49, 75)
Efmoroctocog alfa				
A-LONG-Studie	Individualisierte Prophylaxe (n=117)	1-3 IE/dl (1-3 %) oder höher	Schätzer (95 % KI) 2,9 (2,3, 3,7) Median (IQR): 1,6 (0,0, 4,7)	45,3 %

Studie (Referenz)	**Prophylaxe-Regime**	**FVIII-Target (Talspiegel)**	**ABR**	**Blutungsfreie Patienten – n/N (%)**
	1-mal wöchentlich (n=23)	Nicht zutreffend	Schätzer (95 % KI) 8,9 (5,5, 14,5) 3,6 (1,9, 8,4)	17,4 %
ALONG-Extension, ASPIRE-Studie, Zwischenergebnisse [93]	Individualisierte Prophylaxe (n=108)	1-3 % oder bis zu 5 %	Median (IQR): 0,66 (0,00, 2,63)	38,9 %
	1-mal wöchentlich (n=27)	Nicht zutreffend	2,03 (0,60, 4,39)	22,2 %
	Modifizierte Prophylaxe (n=17)	Individuell nach Absprache	1,97 (0,96, 7,03)	23,5 %
Damoctocog alfa pegol				
PROTECT VIII-Studie [94]	2-mal wöchentlich (2 Untergruppen: n=13 und n=11)	Je nach Talspiegel	Median (Q1, Q3) 4,1 (2,0, 10,6) 1,9 (0,0, 5,2)	15 % (jeweils Woche 11-36) 46 % (geringe Blutungsneigung während Run-in)
	Alle 5 Tage (n=43)	Je nach Blutungsrate	1,9 (0,0, 4,2)	44 %
	Alle 7 Tage (n=43)		3,9 (0,0, 6,5)	37 %
Turoctocog alfa pegol				
Pathfinder 2-Studie [95]	Alle 4 Tage (n=175)	Nicht zutreffend	Ø (95 % KI) 3,7 (2,94, 4,66) Median (IQR) 1,3 (0,0, 4,6)	40 %
Pathfinder 2 Extension [96]	Alle 4 Tage (n=17)	Anpassung je nach Blutungen	Ø (95 % KI) 1,66 (0,69, 4,04) Median (IQR) 0,00 (0,00, 2,23)	53 %
	Alle 7 Tage (n=38)		Ø (95 % KI) 1,65 (0,87, 3,13) Median (IQR): 0,00 (0,00, 2,36)	58 %
Emicizumab				
HAVEN 3-Studie - ohne Inhibitoren [61]	1-mal wöchentlich (n=36)	Nicht zutreffend	Schätzer (95 % KI) 2,5 (1,6–3,9) Median (IQR) 0,6 (0,0, 3,9)	50 % (95 % KI 33, 67) Behandelt: 56 %
	Alle 2 Wochen (n=35)	Nicht zutreffend	Schätzer (95 % KI) 2,6 (1,6–4,3) Median (IQR) 1,6 (0,0, 4,0)	40 % (95 % KI 24, 58) Behandelt: 60 %

Studie (Referenz)	Prophylaxe-Regime	FVIII-Target (Talspiegel)	ABR	Blutungsfreie Patienten – n/N (%)
	1-mal wöchentlich, vorherige FVIII-Prophylaxe (n=63)	Nicht zutreffend	Schätzer (95 % KI) 3,3 (2,2-4,8) Median (IQR) 1,5 (0,0, 4,3)	44 % (95 % KI 32, 58) Behandelt: 56 %
Viele Studien hatten einen zusätzlichen Arm, in dem FVIII als Bedarfsmedikation verabreicht wurde. Diese Ergebnisse sind nicht dargestellt. FVIII: Faktor VIII; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung				

Zusammenhang zwischen den FVIII-Talspiegeln unter Prophylaxe und dem Blutungsrisiko

Der Zusammenhang zwischen der FVIII-Restaktivität und der Schwere der Hämophilie A (Blutungsrisiko) ist seit vielen Jahrzehnten bekannt und bildet die Grundlage zur Einteilung der Hämophilie A nach Schweregraden [14]. Ziel der Prophylaxe ist es, eine schwere Hämophilie in eine mittelschwere bis leichte Hämophilie umzuwandeln und die FVIII-Spiegel stets oberhalb von 1 % zu halten [2]. Mittlerweile werden jedoch FVIII-Talspiegel oberhalb von 3 % oder 5 % z. B. seitens der Bundesärztekammer empfohlen [5]. Dies hängt damit zusammen, dass Gelenkeinblutungen im Faktorbereich zwischen 1–5 % rapide abnehmen und zwischen 5 % und ca. 12 % auf nahe Null abfallen (siehe Abbildung 3-3) [14]. Faktorspiegel unterhalb von 5 % sind mit einem erhöhten Risiko von Blutungen verbunden, das zunehmend ansteigt, je näher die Grenze von 1 % rückt. Dennoch wird die moderate Hämophilie gemäß den Empfehlungen der Leitlinien mit einer Bedarfsbehandlung behandelt. Eine prophylaktische Behandlung erscheint nur bei einem ausgeprägten Phänotyp mit häufigen Blutungen angemessen [2, 5]. Während auf der einen Seite beobachtet wird, dass auch bei moderater Hämophilie Gelenkblutungen auftreten können [15, 97], wird auf der anderen Seite zunehmend eine individualisierte Therapie empfohlen, die sich nicht alleine an den Talspiegeln, sondern auch an patientenindividuellen Merkmalen, dem Lebensstil, den Aktivitäten und der individuellen Blutungsneigung (Phänotyp) ausrichtet [97-103]. Ahnstöm hat bereits im Jahr 2004 eine individualisierte Faktortherapie auf Basis von 6-Jahresdaten gefordert, da das Auftreten von Blutungen nicht allein durch Faktortalspiegel erklärbar erschien [104]. Dennoch erscheint es schwierig, die Blutungsneigung der Patienten im Rahmen der Therapie zu individualisieren [83, 105].

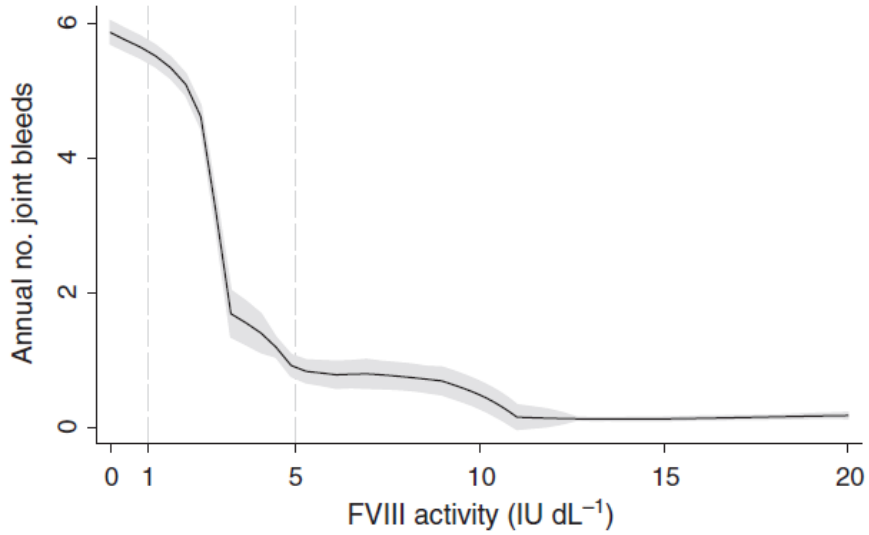

Abbildung 3-3: Jährliche Anzahl an Gelenkblutungen in Abhängigkeit der Faktor-VIII-Aktivität

Die schwarze Linie stellt Mediane dar, die schattierte Fläche die Interquartile.

Quelle: den Uijl et al., 2011 [14]

Das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) empfiehlt ebenfalls Talspiegel von mindestens 3 % bis 5 %, solange keine anderen Therapieoptionen (wie eine Gentherapien) zur Verfügung stehen, um die Gelenkfunktion zu erhalten [106]. Hintergrund ist dabei, dass FVIII-Talspiegel zwischen 1 % und 3 % nicht immer ausreichen, um klinische und subklinische Blutungen vollständig zu unterbinden und die damit einhergehenden u. U. schweren Folgeschäden insbesondere der Gelenke langfristig zu verhindern [2, 5]. Jede Erhöhung des FVIII-Spiegels um 1 % senkt das Blutungsrisiko und ab einem Spiegel oberhalb von 15 % (15 IE/dl) treten Spontanblutungen, wenn überhaupt, nur noch vereinzelt auf [2]. Neue Untersuchungen zeigen, dass das Risiko von Durchbruchblutungen unter Prophylaxe umso größer ist, je länger die FVIII-Spiegel unterhalb von 1 % verbleiben [99] Mit den Standard-FVIII-Präparaten sind FVIII-Talspiegel deutlich oberhalb von 1 % jedoch kaum zu erzielen, es sei denn, FVIII wird so häufig injiziert (z. B. täglich), dass dies für viele Patienten nicht infrage kommt und/oder nur schwer praktikabel ist [2, 98]. Unabhängig davon, ob herkömmliche FVIII-Präparate oder solche mit verlängerter Halbwertszeit eingesetzt werden [107], erfordern höhere Talspiegel höhere Dosen und/oder häufigere Infusionen [2].

Populationspharmakokinetische Untersuchungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zeigen, dass bei einer Dosis von 40 IE/kg zweimal wöchentlich die FVIII-Spiegel bei Einsatz eines konventionellen bzw. FVIII-Präparats mit verlängerter Halbwertszeit 40 % bzw. 13 % der Zeit unterhalb der Schwelle von 5 % liegen und bei 64 % bzw. 42 % der Woche unterhalb von 15 %; dem Schwellenwert, ab dem in der Regel nicht mehr oder nur noch selten mit Spontanblutungen zu rechnen ist. Subklinische oder Blutungen bedingt durch hohe körperliche

Anstrengungen oder Traumata werden auf diesem Niveau jedoch nicht vollständig unterbunden [107].

Chowdary et al. (2020) untersuchten post-hoc den Zusammenhang zwischen den FVIII-Spiegeln und dem Blutungsrisiko bei 63 Patienten mit schwerer Hämophilie A und Gelenkerkrankungen, die Octocog alfa, einen humanen Gerinnungsfaktor VIII [108], über mindestens 180 Tage zur Tertiärprophylaxe erhielten, um den Zusammenhang zwischen Faktoraktivität zum Zeitpunkt von Blutungen auf Basis patientenindividueller Daten zu modellieren. Wie in Tabelle 3-3 dargestellt, nimmt in dem Modell der Anteil an blutungsfreien Patienten kontinuierlich mit den FVIII-Talspiegeln zu bis ein Talspiegel von 30 IE/dl oder höher erreicht wird, bei dem nur noch wenige Blutungen und fast keine Gelenkblutungen mehr zu erwarten sind. Spontane Gelenkblutungen treten oberhalb eines Niveaus von 35 IE/dl nicht mehr auf. Bei einem projizierten FVIII-Talspiegel von 1 IE/dl (1 %) haben ca. 40 % der Patienten über ein Jahr betrachtet keine Blutungen. Bei FVIII-Spiegeln von 3 bzw. 5 steigt der Anteil blutungsfreier Patienten auf 44,4 % bzw. 50,8 %. Unabhängig davon, ob ein pragmatischer oder konservativer Ansatz verfolgt wird, haben FVIII-Talspiegel zwischen 1 und 10 IE/dl den größten Effekt auf die Anzahl blutungsfreier Patienten (etwa 2 % mehr blutungsfreie Patienten je 1 IE/dl-Anstieg). Bei der konservativen Schätzung des Modells haben ca. 80 % der Patienten bei einem FVIII-Spiegel von 1 % Blutungen, so dass nur 20 % der Patienten blutungsfrei bleiben. Der Anteil an Patienten mit Blutungen sinkt deutlich, wenn Zielwerte zwischen 3–5 % erreicht werden [5, 109]. Die Autoren ziehen folgende Schlussfolgerungen [109]:

- Der größte Nutzen in Bezug auf den Anteil blutungsfreier Patienten unter Tertiärprophylaxe zeigt sich bei FVIII-Talspiegeln zwischen 1 und 3 IE/dl.
- Bei FVIII-Talspiegeln im Bereich von 1-10 IE/dl erhöht sich der Anteil an blutungsfreien Patienten mit jedem Anstieg um 1 IE/dl (1 % FVIII) um zusätzliche 2 %.

Betrachtet man die Ergebnisse der pivotalen Studien, wie in Tabelle 3-2 dargestellt, so zeigt sich eine große Spanne blutungsfreier Patienten, die zwischen ca. 17 % und bis zu 62 % reicht. Dies mag auch mit den Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulationen zusammenhängen.

Bei der Gentherapie Valoctocogen Roxaparvovec haben die Patienten nach Therapie Faktorspiegel, die dauerhaft oberhalb von 5 % liegen [110-112]. Mit der Zeit nimmt der Faktorspiegel bei einigen Patienten ab, so dass auch die Grenze von 5 % unterschritten werden kann. In diesen Fällen würde dennoch ein Großteil der Patienten blutungsfrei bleiben, weil die Blutungsneigung erst ab <1 % stark zunimmt.

Tabelle 3-3: Anteil blutungsfreier Patienten mit schwerer Hämophilie A unter Prophylaxe in Abhängigkeit von den projizierten FVIII-Talspiegeln bei pragmatischer und konservativer Schätzung

Geschätzte FVIII-Aktivität (IE/dl)	**Pragmatischer Ansatz**		**Konservativer Ansatz**	
	Keine Blutungen (% Patienten)	**Keine spontanen Gelenkblutungen (% Patienten)**	**Keine Blutungen (% Patienten)**	**Keine spontanen Gelenkblutungen (% Patienten)**
1	39,7	63,5	19,1	27,0
3	44,4	68,3	36,5	50,8
5	50,8	71,4	47,6	63,5
10	60,3	79,4	60,3	77,8
12	60,3	79,4	60,3	77,8
15	66,7	85,7	66,7	85,7
20	74,6	88,9	74,6	88,9
30	88,9	98,4	88,9	98,4
40	90,5	100,0	90,5	100,0
50	95,2	100,0	95,2	100,0
60	100,0	100,0	100,0	100,0
FVIII: Faktor VIII; IE: Internationale Einheiten				

Quelle: Chowdary et al., 2020 [109]

Studien zu prophylaktisch verabreichten rFVIII-Produkten belegen, dass auch unter kontrollierten Bedingungen Gelenkblutungen auftreten [47, 113, 114]. In der Realität sind die Blutungsraten systematisch höher als in klinischen Studien. Eine Analyse von drei klinischen Studien mit Turoctocog alfa bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper (n=197) bestätigt, dass die Zahl an blutungsfreien Patienten sich unabhängig von der Studienphase hochsignifikant zwischen den einzelnen FVIII-Kategorien ($p<0,0001$) unterschied. Es konnte jedoch kein FVIII-Bereich identifiziert werden, der alle Spontanblutungen bei allen Patienten verhindert [102].

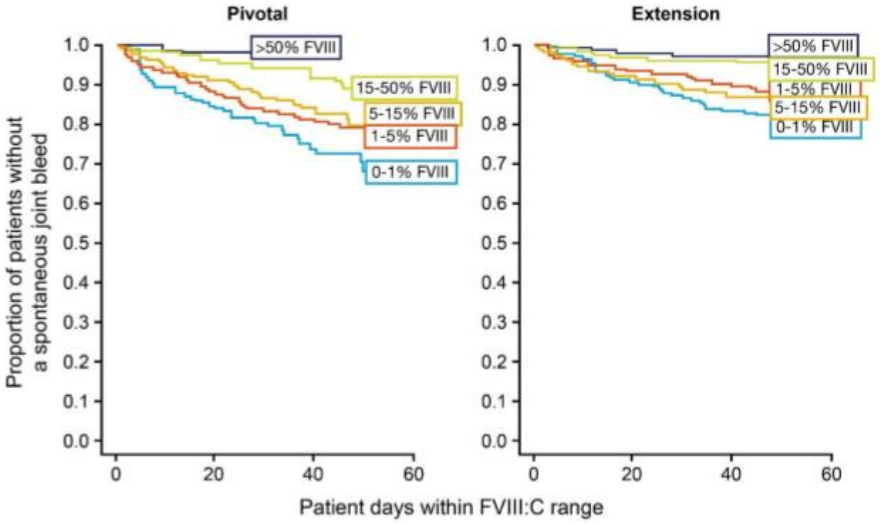

Abbildung 3-4: Kaplan-Meier-Kurven des Anteils der Patienten ohne spontane Gelenkblutungen mit schwerer Hämophilie A in Abhängigkeit von den projizierten FVIII-Spiegeln unter Prophylaxe mit Turoctocog alfa getrennt nach Studienphase

Quelle: Tiede et al., 2021 [102]

Im klinischen Alltag ist ein Zusammenhang zwischen der FVIII-(Tal)Aktivität und Durchbruchblutungen oft nur schwer nachweisbar, wenn die Dosis der Faktorenpräparate jeweils individuell nach Ansprechen angepasst wird. Collins et al. (2009) untersuchten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter Prophylaxe mit einem rekombinanten FVIII-Präparat, welchen Einfluss die FVIII-Aktivität auf die Blutungsrate hat (n=99 10-65 Jahre alt, zusätzlich 44 Kinder; die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die 10-65-jährigen, wenn nicht anders vermerkt). Die Patienten erhielten das Präparat zunächst in fixer Dosierung mindestens dreimal wöchentlich, verbunden mit der Option, die Dosierung anschließend anzupassen. Die projizierten FVIII-Spiegel unterschritten den kritischen Wert von 1 IE/dl im Median während 16,5 Stunden pro Woche, hätten sich die Patienten jedoch uneingeschränkt an das ihnen verordnete Regime gehalten (=100 % Adhärenz), wären es lediglich 10 Stunden pro Woche gewesen. Werden der Berechnung FVIII-Talspiegel von 2 und 5 IE/dl zugrunde gelegt, liegen die Werte ca. 30 bzw. 60 Stunden pro Woche unterhalb dieser Grenzen. Bei denjenigen Patienten, bei denen mindestens eine behandelte Durchbruchblutung aufgetreten ist, verblieb der FVIII-Spiegel etwa doppelt so lange unterhalb von 1 IE/dl wie bei denjenigen Patienten, bei denen es nicht zu Blutungen gekommen ist (17,1 vs. 8,1 Stunden pro Woche, p=0,045). Bei der Betrachtung der FVIII-Grenzwerte von 2 und 5 IE/dl zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer unterhalb der Grenzwerte und dem Auftreten von Blutungen. Das Risiko von Gelenkblutungen scheint jedoch signifikant höher zu sein, umso länger die FVIII-Spiegel unterhalb von 2 IE/dl bleiben. Jede zusätzliche Stunde, in der die FVIII-Aktivität pro Woche unterhalb von 1 IE/dl lag, erhöhte das Blutungsrisiko um schätzungsweise 1,4 % pro Jahr. Abbildung 3-5 verdeutlicht diesen Zusammenhang: Der Anteil blutungsfreier Patienten nimmt kontinuierlich ab, umso länger der FVIII-Spiegel pro Woche unterhalb von 1 IE/dl bleibt (Abbildung 3-5 links). Gleichermaßen nimmt die Zahl der

behandelten Gelenkblutungen pro Jahr zu, je länger die Faktorspiegel innerhalb einer Woche unter dem Grenzwert von 1 IE/dl verbleiben *(*Abbildung 3-5 rechts*)* [99].

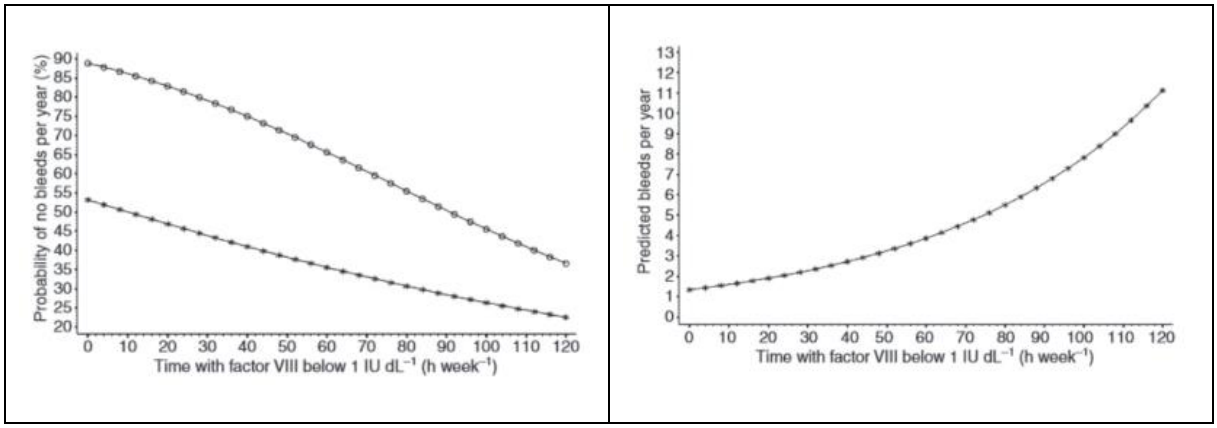

Abbildung 3-5: Anteil Patienten ohne behandelte Gelenkblutungen (links) sowie Anzahl behandelter Gelenkblutungen (rechts) jeweils in Abhängigkeit von den FVIII-Talspiegeln unterhalb von 1 IE/dl ausgedrückt in Stunden pro Woche bei Patienten mit schwerer Hämophilie A unter blutungsvorbeugender Dauerbehandlung

Dargestellt sind Gelenkblutungen bei Kindern im Alter von 1-6 Jahren (Kreise, Abbildung links) und Patienten im Alter von 10-65 Jahren (jeweils Sternchen in der linken und rechten Abbildung).
Quelle: Collins et al., 2009 [99]

Nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse von Studien mit Rurioctocog alfa pegol, einem rFVIII-Präparat der dritten Generation mit verlängerter Halbwertszeit, entwickelten 40 % (95 % KI 27, 54) der Patienten mit schwerer Hämophilie A keine Blutungen während der Studienlaufzeit. Dabei zeigt sich ein Vorteil zugunsten höherer FVIII-Talspiegel (8-12 %), wie nachfolgende Abbildung zeigt [115].

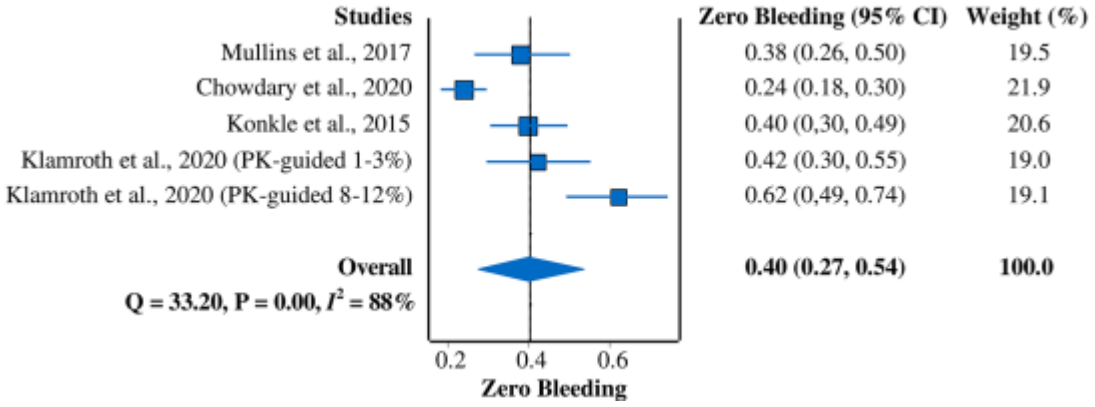

Abbildung 3-6: Forest-Plot einer Meta-Analyse von Studien mit Rurioctocog alfa pegol: Anteil blutungsfreier Patienten
Quelle: Witaro et al., 2021 [115]

Die 12-monatige, randomisierte PROPEL-Studie (Klamroth et al., 2020 in Abbildung 3-6) bei 115 jugendlichen und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Inhibitoren hatte zum Ziel, prospektiv zu untersuchen, ob höhere FVIII-Talspiegel (8-12 % vs. 1-3 %) bei individualisierter Prophylaxe mit Rurioctocog alfa pegol einen Effekt auf den Anteil blutungsfreier Patienten haben. Die Studienergebnisse zeigen, dass mehr Patienten blutungsfrei bleiben (62 % vs. 42 %, p=0,055) und signifikant mehr Gelenkblutungen vermieden werden können (85 % vs. 65 %, p=0,026), wenn höheren FVIII-Talspiegel angestrebt werden. Dafür müssen die Patienten allerdings häufige Injektion in Kauf nehmen, so dass der Vorteil der verlängerten Injektionsintervalle verloren geht, um die höheren Talspiegel zu erreichen. 60 % der Patienten mussten alle zwei Tage applizieren, manche sogar täglich. Insgesamt 8 Patienten der 8-12 % FVIII-Gruppe im Vergleich zu einem Patienten der 1-3 % FVIII-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig [92].

Die Studie von den Uijl et al. (2009) bei Patienten mit Hämophilie A bestätigt den Zusammenhang zwischen den FVIII-Spiegeln und dem Risiko, Gelenkblutungen zu erleiden: Bei einer FVIII-Restaktivität unter 1 IE/dl traten im Median nahezu 6 Gelenkblutungen pro Jahr auf, um im Bereich zwischen 3 und 5 IE/dl FVIII erheblich auf etwa eine Gelenkblutung pro Jahr abzufallen. Beginnend mit FVIII-Werten oberhalb von 12 IE/dl traten praktisch keine Gelenkblutungen mehr auf [116]. Diese Ergebnisse werden durch Regressionsanalysen einer Studie bei 433 Patienten mit moderater oder milder Hämophilie A und FVIII-Aktivitäten zwischen 1 und 4IE/dl gestützt: Die Ergebnisse legen nahe, dass das Risiko, Gelenkblutungen zu erleiden, mit jeder Erhöhung der FVIII-Restaktivität um 1 IE/dl jeweils 18 % niedriger ist. Bei Restaktivitäten unterhalb von 5 % ist das Risiko den Ergebnissen zufolge am höchsten und bei schwerer Hämophilie (<1 %) aller Wahrscheinlichkeit nach noch höher. Ab einer Restaktivität von 10 % scheint das Risiko sehr gering zu sein und bei Patienten mit einem FVIII-Spiegel von mindestens 15 % treten erwartungsgemäß fast keine Gelenkblutungen mehr auf (siehe Abbildung 3-7) [117]. Vor dem Hintergrund, dass eine einzige große Blutung zu irreversiblen Schäden führen kann, insbesondere wenn sie in einem Gelenk (oder im zentralen

Nervensystem) auftritt [118], gewinnen diese Ergebnisse an klinischer Relevanz. Allerdings sind auch bei FVIII-Restaktivitäten von 15 % Gelenkblutungen nicht völlig ausgeschlossen [119], sodass ein Restrisiko bestehen bleibt. Für den Erfolg einer Prophylaxe sind die FVIII-Spiegel ein bedeutender, allerdings nicht der allein entscheidende Faktor und auch die körperliche Aktivität, der Lebensstil, der Gelenkstatus und andere patientenindividuelle Faktoren spielen dabei eine Rolle [72, 102].

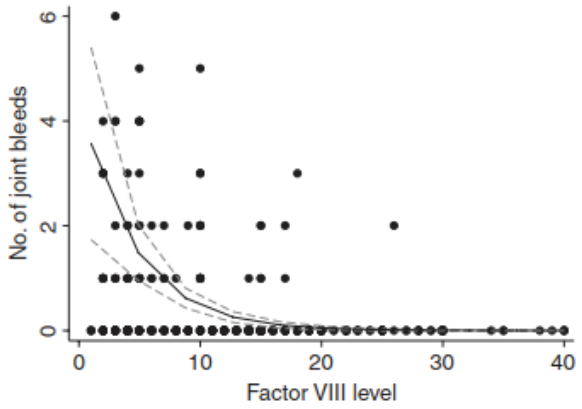

Abbildung 3-7: Scatter-Plot zur Assoziation zwischen der projizierten Anzahl an Gelenkblutungen pro Jahr und der FVIII-Restaktivität bei Patienten mit Hämophilie A

Die gestrichelten Linien bilden die 95% Konfidenzintervalle der projizierten Werte ab.
Quelle: Den Ujii et al., 2011 [117]

Eine ältere Studie aus Schweden zu einem Zeitpunkt, als Faktorenpräparate noch nicht routinemäßig zur Verfügung standen oder eingesetzt wurden, verdeutlicht den Zusammenhang zwischen den FVIII-/FIX-Spiegeln und dem Risiko von Patienten mit Hämophilie A oder B, Gelenkerkrankungen zu erleiden. Endogene FVIII-/FIX-Spiegel unter 1 IE/dl aber auch solche zwischen 1 und 3 IE/dl waren unzureichend, um hämophile Gelenkerkrankungen zu verhindern, ermittelt anhand eines Scores (siehe Abbildung 3-8). Demgegenüber haben sich Spiegel oberhalb von 3 IE/dl als protektiv erwiesen und es wurden bei diesem Teilkollektiv keinerlei Gelenkerkrankungen beobachtet, ausgenommen ein Patient [97, 120]. Der gleiche Zusammenhang lässt sich in einer Studie von Wang et al. (2020) bei Patienten mit nicht prophylaktischer Behandlung beobachten [121].

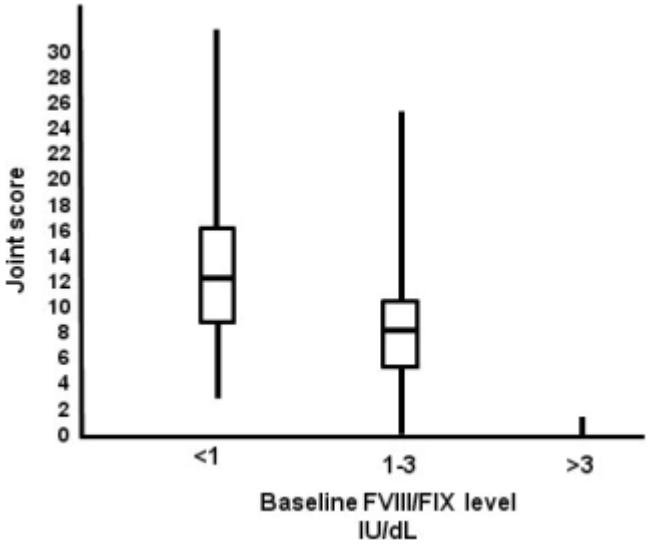

Abbildung 3-8: Hämophile Arthropathie bei schwedischen Hämophilie-Patienten in Abhängigkeit von deren FVIII-/FIX-Restaktivität

Ein Wert von 12 (9-16) entspricht einer schweren hämophilen Arthropathie.
Quelle: Ahlberg et al., 1965 modifiziert nach Collins et al., 2021 [97, 120]

Auch eine suboptimale Therapieadhärenz kann dazu führen, dass die FVIII-Werte unter 1 % fallen, was aufgrund auftretender Blutungen zu irreversiblen Gelenkschäden, Schmerzen oder lebensbedrohlichen Blutungen führen kann. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Durchbruchblutungen, dem Absinken der FVIII-Werte unter 1 % und schlechter Therapieadhärenz festgestellt werden [99]. Das Problem der Therapieadhärenz könnte bei den FVIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit sogar von noch größerer Bedeutung sein als bei den herkömmlichen Produkten, da das Risiko von Durchbruchblutungen höher ist, wenn eine einmal wöchentliche Dosis ausgelassen wird, als eine Dosis eines konventionellen Präparats, das beispielsweise alle zwei Tage verabreicht wird [122].

Mehrere Untersuchungen bestätigen, dass die mangelnde Adhärenz bei prophylaktisch behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie ein ernst zu nehmendes Problem darstellt. Nach den Ergebnissen von Regressionsanalysen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A wären 1,2 Blutungen pro Jahr vermeidbar, wenn die Patienten die Prophylaxe so häufig wie verordnet anwenden würden [99]. Eine Online-Umfrage unter 55 Erwachsenen mit mehrheitlich schwerer Hämophilie A unter blutungsvorbeugender Dauerbehandlung bestätigt den Zusammenhang zwischen schlechter Adhärenz (höhere VERITAS-Pro-Werte) und gehäuft auftretenden behandlungsbedürftigen Durchbruchblutungen wie auch Blutungen in Zielgelenke (jeweils $p<0,001$). Die Ergebnisse der Regressionsanalysen legen nahe, dass ein erheblicher Anteil an Blutungen bei Erwachsenen verhindert werden könnte, wenn diese sich besser an das ihnen verordnete Regime halten würden oder könnten [123]. Eine Studie in den USA, an der 66 prophylaktisch behandelte Hämophilie-Patienten teilnahmen, zeigt, dass Patienten mit schlechter Adhärenz im Vergleich zu Patienten mit guter Adhärenz (ermittelt anhand des

VERITAS-Pro-Instruments), signifikant häufiger mindestens eine Blutung im Jahr entwickeln (86 % vs. 62 %) [124].

Therapieziel: Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Obwohl die Lebensqualität der Patienten unter einer Behandlung verbessert wird, liegt sie generell unter dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung [125]. Die Patienten weisen im Vergleich einen schlechteren allgemeinen Gesundheitsstatuts, eine geringere Lebensqualität und eine größere Einschränkung im Arbeitsleben auf [126]. O'Hara et al. (2018) konnten zeigen, dass junge Erwachsene (zwischen 18 und 35 Jahren), welche seit jungen Jahren eine prophylaktische Faktorpräparat-Behandlung erhalten, trotz Therapie ein höheres Niveau an Komorbiditäten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen [127]. Zudem hat sich gezeigt, dass Patienten mit der schweren Form der Hämophilie A eine schlechtere Lebensqualität als die mit einer moderaten oder milden Form aufweisen. Es ist aus der Literatur bekannt, dass sich Patienten mit Erbkrankheiten oder anderen chronischen Erkrankungen an ihre krankheitsbedingten Einschränkungen anpassen und ihre Lebensqualität teilweise sogar besser bewerten als die Allgemeinbevölkerung, ein Phänomen, das als „disability paradox" bezeichnet wird. Die Befunde legen nahe, dass die Patienten den negativen Einfluss, den die Hämophilie auf ihre Lebensqualität hat, zusätzlich unterschätzen [128].

Darüber hinaus berichten in einer Studie von Witkop et al. (2017) 85 % der Patienten über akute/chronische Schmerzen. Es zeigte sich, dass Patienten mit chronischen Schmerzen besonders häufig unter psychischen Problemen, einer verringerten Lebensqualität und einer schlechteren Arbeitsproduktivität leiden [129, 130]. Vor allem haben die Patienten Angst erneute Blutungen zu erleiden [131, 132].

Die Prophylaxe mit einer Faktor-VIII/IX-Ersatztherapie (FVIII/IX) reduziert Blutungsepisoden und damit auch die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie [2]. Subklinische Blutungsepisoden und hämophile Arthropathie können jedoch trotz der Prophylaxe auftreten [133]. Trotz der Fortschritte in der Hämophilie-Behandlung in den letzten Jahren sind die Prävalenz der hämophilen Arthropathie und das Vorhandensein arthropathischer Gelenkveränderungen bei Menschen mit Hämophilie nach wie vor zu beobachten nicht zu vernachlässigen [33, 134].

Sowohl akute (durch Hämarthrose verursachte) als auch chronische (durch hämophile Arthropathie verursachte) Gelenkschmerzen sind ein großes Problem bei Menschen mit Hämophilie [135-139]. So zeigt eine Umfrage von Kalnins et al (2015) in Deutschland, dass von 685 Befragten 86 % Schmerzepisoden erlitten haben, von denen 92 % durch Gelenkschmerzen verursacht worden sind [138]. Holstein et al. (2012) haben eine europäische Umfrage an Hämophiliezentren durchgeführt und berichten, dass von den Patienten mit schwerer Hämophilie 67 % eine Arthropathie aufwiesen und 38 % der Patienten chronische Schmerzen hatten [137]. Andere Studien zeigen, dass bis zu 50 % der erwachsenen Patienten

chronische Gelenkschmerzen haben, die zu Behinderungen führen und die Lebensqualität beeinträchtigen [140, 141], und in einer multinationalen Studie erlebten 89 % der Patienten während eines vierwöchigen Beobachtungszeitraums mindestens eine Episode einer Schmerzverschlimmerung [142]. Chronische und akute Schmerzen treten häufig gleichzeitig auf, was die Beurteilung und Behandlung von Schmerzen bei Menschen mit Behinderung vor besondere Herausforderungen stellt [129].

Die Leitlinien der WFH von 2020 für die Behandlung von Hämophilie enthalten Informationen zur Schmerzbehandlung bei hämophiler Arthropathie. Darin wird die Verwendung eines Gerinnungsfaktorsubstituts empfohlen, um potenzielle aktive Blutungen im Zusammenhang mit akuten Schmerzen zu stoppen, sowie ein Funktionstraining, eine Schulung zur Schmerzbehandlung (einschließlich der Verwendung komplementärer Schmerzbehandlungstechniken wie Meditation, Ablenkung, Achtsamkeit oder Musiktherapie) und eine stufenweise Verwendung von Analgetika zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzen [2, 139].

Einfluss der Schwere der Erkrankung auf die Lebensqualität

Viele Komplikationen, die mit der Krankheit einhergehen, wirken sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus [143]. Die Patienten klagen häufig (auch im jungen Alter) über Gelenkschmerzen und -erkrankungen, welche durch Entzündungen spontaner Blutungen entstehen [129, 144]. Durch Akkumulation dieser Entzündungsreaktionen kommt es zu bleibenden Schäden (hämophiler Arthropathie) mit zunehmendem Alter. Dies resultiert oftmals in einem starken Mobilitätsverlust. Gelenkblutungen und Gelenkschäden beeinflussen die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). In einer Studie von O´Hara et al. (2018) wurde gezeigt, dass das Vorhandensein eines oder mehrerer betroffener Gelenke (definiert als ein Gelenk mit chronischer Synovitis) einen signifikant negativen Zusammenhang mit HRQoL bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie hatte [127]. Des Weiteren zeigen Daten von 258 Hämophilie A-Patienten ohne Inhibitoren der Cost of Haemophilia in Europe: a Socioeconomic Survey-II (CHESS II)-Studie, dass Patienten mit schwerer Hämophilie A eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem EQ-5D-5L aufweisen als Patienten mit milder oder moderater Form der Erkrankung (siehe Tabelle 3-4)[145]. Demnach lag der Mittelwert des EuroQoL-Fragebogen, 5 Dimensionen, 5 Level (EQ-5D-5L) bei Patienten mit einer milden Form bei 0,87 (Indexwert von 1 = in der Regel bestmöglicher Zustand), bei Patienten mit einer moderaten Form bei 0,75 und bei Patienten mit einer schweren Form der Hämophilie bei 0,69 [145]. Nach Untersuchungen bei einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung (n=5.001) liegt der EQ-5D-5L Indexwert durchschnittlich (SD) bei 0,88 (0,18) und schwankt in Abhängigkeit von soziodemographischen Faktoren [146]. Für Deutschland wurde bezogen auf den EQ-5D-5L Index länderspezifisch ein minimal bedeutsamer Unterschied von durchschnittlich 0,083 (SD 0,022) geschätzt [147]. Andere Autoren geben einen minimum clinically important difference (MCID)-Wert von 0,07 an [128].

Tabelle 3-4: EQ-5D-5L-Ergebnisse nach Schweregrad der Hämophilie (Hämophilie A-Patienten ohne Inhibitoren)

Hämophilie A	**mild**	**moderat**	**schwer**
Probanden (n)	42	72	144
Mean EQ-5D-5L-Score	0,87	0,75	0,69
Unteres Konfidenzintervall (95 %)	0,82	0,71	0,65
Oberes Konfidenzintervall (95 %)	0,92	0,79	0,73

Quelle: Burke et al., 2020 [145]

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Umfragen aus Frankreich und Großbritannien (n=184, davon 82 % mit Hämophilie A), in denen der Zusammenhang zwischen der Schwere der Erkrankung und der Lebensqualität mit verschiedenen Instrumenten untersucht wurde [148]. Es zeigte sich, dass die Lebensqualität der Patienten umso geringer war, je schwerer die Erkrankung war. So lag der EuroQoL-Fragebogen, 5 Dimensionen, 3 Level (EQ-5D-3L) -Score bei den Patienten mit milder Form bei 0,85, mit moderater Form bei 0,69 und bei den Patienten mit schwerer Form nur bei 0,65. Auch bei allen anderen Instrumenten liegen die Werte bei den Patienten mit schwerer Hämophilie A niedriger, als es bei den Patienten mit milder Hämophilie A der Fall war (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Schwere der Hämophilie A Erkrankung

Mittelwert (SD)	**mild (n=20)**	**moderat (n=34)**	**schwer (n=130)**
EQ-5D-3L Index Score	0,85 (0,15)	0,69 (0,34)	0,65 (0,30)
EQ-5D-5L Index Score	0,87 (0,15)	0,75 (0,30)	0,72 (0,25)
SF-6D score	0,75 (0,11)	0,73 (0,16)	0,68 (0,12)
SF-36 PCS	49,5 (10,7)	44,1 (13,0)	39,2 (12,6)
SF-36 MCS	49,1 (9,3)	48,0 (13,7)	47,5 (11,2)

Quelle: Carrol et al., 2019 [148]

Einfluss der Gelenkgesundheit auf die Lebensqualität

Insbesondere die Gelenkerkrankungen haben Auswirkungen auf die HRQoL, was in mehreren Studien untersucht wurde [149, 150]. In einer großen amerikanischen Studie wurden anhand des EQ-5D-3L- und Kurzform (short form) des Fragebogens zum Gesundheitszustand, 6 Dimensionen (SF-6D) -Scores die Lebensqualität von Männern mit schwerer Hämophilie A und Gelenkbeschwerden (N=1.859) bewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einer Gelenkerkrankung eine signifikant geringere HRQoL aufwiesen [151] (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Zusammenhang zwischen Gelenkerkrankungen und HRQoL-Messungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A

Altersgruppen (Jahre)	Indikator für Gelenkerkrankungen			
	SF-6D		EQ-5D-3L	
	Koeffizient	P-Wert	Koeffizient	P-Wert
14-20	-0.07	<0.001	-0.13	<0.001
21-44	-0.09	<0.001	-0.12	<0.001
45+	-0.08	<0.001	-0.13	<0.001

Quelle: Soucie et al., 2017 [151]

In einer Studie von Patienten mit schwerer Hämophilie A, die in Dänemark, Norwegen und Schweden durchgeführt worden ist (N=161), wurde die Gelenkgesundheit der Patienten anhand des Hämophilie-Joint-Health-Scores (Haemophilia Joint Health Score, HJHS) bewertet. Die HJHS-Bewertung umfasste die Untersuchung von Ellenbogen, Knien und Knöcheln sowie die Gesamtfunktion der Gelenke und das globale Gangbild, wobei die Punktzahl von 0 (beste Gelenkgesundheit) bis 124 (schlechteste Punktzahl) reichte. Mittels einer multiplen Regressionsanalyse wurde gezeigt, dass ein höherer HJHS-Score mit einem geringeren EQ-5D-3L-Index verbunden war [152]. Mehrere Studien bestätigen, dass sich häufige Blutungen und/oder Zielgelenke negativ auf die Lebensqualität auswirken. Nach den Ergebnissen einer Analyse der HAVEN 3- und HAVEN-4-Studie mit Emicizumab ist die Lebensqualität (in Bezug auf körperliche Einschränkungen) bei Hämophilie A-Patienten mit Zielgelenken deutlich schlechter als bei denjenigen ohne Zielgelenke (45,2 vs. 27,9 Punkte gemessen mittels Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Haem-A-Qol) -Fragebogen normiert auf eine Skala von 0-100. Dabei bildet ein Wert von 0 den bestmöglichen Zustand ab [153].

Die Prävention und Behandlung von Gelenken mit Problemen (d. h., eines Gelenks mit chronischer Synovitis) stellt demnach bei der Behandlung von Hämophilie-Patienten einen wichtigen Aspekt dar.

Einfluss der Hämophilie auf Beziehungen

Das Leben mit einer Krankheit wie der Hämophilie kann erhebliche Auswirkungen auf die Beziehungen der Patienten zu anderen Menschen haben. In der globalen Hemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) -Studie wurden beispielsweise psychosoziale Probleme untersucht, die von Erwachsenen mit mittlerer bis schwerer Hämophilie berichtet wurden. In einer Analyse der Daten von 675 Patienten im Alter von 18 bis 30 Jahren gaben 36 % an, dass sie häufig negative Reaktionen von Freunden erlebten, wenn sie ihnen von ihrer Erkrankung erzählten. Darüber hinaus berichteten 37 %, dass die Hämophilie ihre Fähigkeit beeinträchtigte, mit anderen Menschen enge Beziehungen aufzubauen. Dabei führen die Patienten verschiedene Gründe auf, die ihre zwischenmenschlichen Beziehungen beeinträchtigen. Im Vordergrund steht die Angst vor der Zukunft und dass sie nicht in der Lage

sind ihre Familien zu unterstützen. Sie fühlen sich weniger attraktiv und haben Angst vor Zurückweisung, wenn ihr Umfeld von der Erkrankung erfährt (siehe Tabelle 3-7) [144].

Tabelle 3-7: Gründe für die Auswirkungen der Hämophilie auf Beziehungen

Gründe für die Auswirkungen der Hämophilie auf Beziehungen	**Global, % (n=84)**
Ich mache mir Sorgen über die Auswirkungen meiner Hämophilie in den kommenden Jahren.	63 %
Es ist nicht einfach für jemanden, meine Probleme verbunden mit der Hämophilie zu verstehen.	50 %
Ich mache mir Sorgen, ob ich in Zukunft eine Familie ernähren kann.	58 %
Ich fühle mich anders wegen meiner Hämophilie.	55 %
Ich fühle mich wegen meiner Hämophilie weniger attraktiv.	40 %
Ich hatte Angst vor ihrer Reaktion, wenn ich anderen von meiner Hämophilie erzählte.	46 %
Ich fühlte mich nicht in der Lage, die gleichen Dinge zu tun, die meine Partner bzw. potenziellen Partner tun könnten.	37 %
Aufgrund von Lethargie/Müdigkeit.	25 %

Quelle: Witkop et al., 2015 [144]

Einfluss der Hämophilie auf sportliche Aktivitäten

Das Leben mit Hämophilie führt aufgrund des Blutungsrisikos zu Einschränkungen bei der Teilnahme an Sport- und Freizeitaktivitäten, obwohl der Einfluss von sportlichen Aktivitäten auf die Blutungsrate unklar ist [154]. In der globalen HERO-Studie wurde gezeigt, dass auf die Frage nach spezifischen Sport- und Freizeitaktivitäten die Mehrheit der Patienten (70 %) an Aktivitäten mit geringerem Risiko (aufgrund des Blutungsrisikos) teilnehmen, während nur 17 % Aktivitäten mit höherem Risiko betreiben [144].

In einer weiteren Studie, HemACTIVE, wurden die Auswirkungen der Hämophilie auf die körperliche Aktivität der Patienten in Frankreich, Italien und den USA untersucht. An der Studie nahmen 209 Patienten mit Hämophilie A teil, von denen 76 % an schwerer Hämophilie (76 %) litten, 72 % über 18 Jahre alt waren und 82 % eine Prophylaxe erhielten. Insgesamt gaben etwa 90 % der Patienten in jedem Land an, dass sie gerne aktiver sein wollten. Wäre ein besserer Schutz vor Blutungen gewährleistet, würden die Patienten auch ihre sportlichen Aktivitäten erhöhen, was wiederherum auch Schmerzen reduzieren würde [155].

Unterdessen werden sportliche Aktivitäten von Hämophilie Patienten nicht mehr so kritisch betrachtet [156], da dadurch positive Effekte auf die Lebensqualität zu erkennen sind [157, 158].

Psychologischer Einfluss der Hämophilie

Schwere Hämophilie A kann zugleich mit einer großen psychischen Belastung für die Patienten verbunden sein, so dass als Ziel „Hämophilie-freies Denken“ angestrebt wird [159] Mehrere Studien haben die Auswirkungen auf die psychische Gesundheit der Patienten untersucht [160]. Die Patienten leiden häufiger unter Depressionen und Ängsten als die Allgemeinbevölkerung [161]. Dies ist besonders gravierend bei Patienten, die Schmerzen haben, und bei Patienten, die mehrere betroffene Gelenke aufweisen [145]. So berichteten Witkop et al. (2015) in einer Analyse der Daten von 675 Befragten im Alter von 18 bis 30 Jahren aus der globalen HERO-Studie, dass die psychische Gesundheit ein erhebliches Problem darstellte, wobei viele Patienten auf der Grundlage des EQ-5D über mäßige (36 %) bis extreme (6 %) Angstzustände oder Depressionen berichteten. Insgesamt 16 % der Patienten gaben an, dass sie in den letzten 5 Jahren eine psychologische Behandlung in Anspruch genommen haben, wobei bei 64 % die Behandlung in direktem Zusammenhang mit ihrer Hämophilie sahen [144].

In der CHESS-Studie zeigte eine Analyse der EQ-5D-3L-Ergebnisse von 515 Patienten, dass sowohl in der gesamten Kohorte als auch in der Kohorte der Patienten mit von Blutungen betroffenen Gelenken, Schmerzen/Beschwerden und Ängste/Depressionen die häufigsten Dimensionen waren, in denen von "extremen" Problemen berichtet wurde. Die Kohorte der Patienten mit ≥1 Zielgelenk gab durchweg eine höhere Häufigkeit extremer Probleme an im Vergleich zu den Patienten ohne betroffene Zielgelenke [127].

Problem der Therapieadhärenz

Es ist bekannt, dass die Prophylaxe-Behandlung mit FVIII-Produkten eine größere Belastung für die Patienten darstellt als die Bedarfsbehandlung [92]. Gleichzeitig sind die Blutungsraten und Prophylaxe signifikant niedriger als unter Bedarfsbehandlung [162]. Die Belastungen durch die Therapie führt zu einer unvollständigen Therapietreue, die auf Probleme bei Terminplanungen sowie fehlende Symptome zurückzuführen ist [163-165]. Fehlende Adhärenz hat einen Einfluss von 4-6 % auf die Blutungsrate [166]. Die Notwendigkeit der häufigen Infusionen stellt das größte Hindernis für gute Behandlungsergebnisse bei Hemmkörper-negativen Patienten dar, wenn dies zu Problemen mit der Therapieadhärenz führt [75, 165, 167]. Aus diversen Studien gehen unterschiedliche Angaben zur Therapieadhärenz bei einem prophylaktischen Behandlungsregime hervor. Einige Studien beschreiben eine Adhärenz > 80 %, während Schrijvers et al. (2016) eine Therapieadhärenz für lediglich die Hälfte der Patienten angibt; andere Studien geben für mehr als die Hälfte der Patienten nur eine suboptimale Therapieadhärenz an [165, 167, 168]. Am höchsten ist die Therapieadhärenz bei Kindern, die auf die Unterstützung durch die Eltern zurückgeführt werden kann. Die geringste Adhärenz findet man bei Patienten zwischen 25 und 40 Jahren.

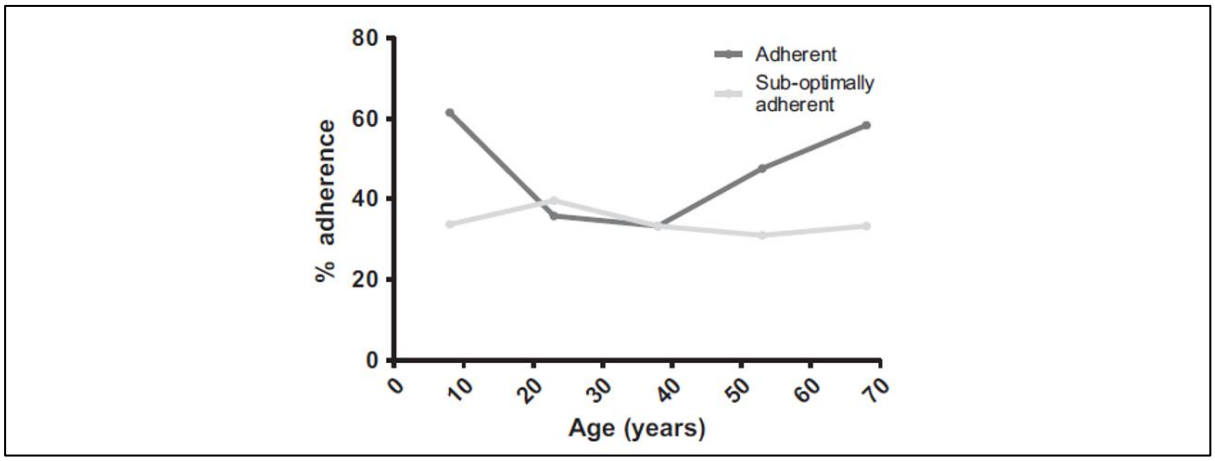

Abbildung 3-9: Adhärenz gegenüber der prophylaktischen Therapie mit Blutgerinnungsfaktoren nach Alter
Quelle: Schrijvers et al., 2016 [165]

In der nicht-interventionellen Studie, die Teil der Emicizumab-Studie HAVEN 3 war, wurde die Einhaltung der Prophylaxe bei 45 Patienten mit schwerer Hämophilie A untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass nur 53,3 % der Teilnehmer sowohl die vorgeschriebene Häufigkeit der FVIII-Gabe während > 80 % der Studienwochen als auch ≥80 % der empfohlenen FVIII-Dosen einhielten [75].

Tabelle 3-8: Adhärenz gegenüber der verschriebenen Häufigkeit und Dosis der prophylaktischen FVIII-Gabe

N=45, n (%)		**Verschriebene FVIII Dosis, % adhärente Dosis**	
		≥ 80%	**< 80%**
Häufigkeit der FVIII-Verabreichung, % der Wochen mit Adhärenz	> 80 %	24 (53.3)	6 (13.3)
	60-80 %	5 (11.1)	2 (4.4)
	< 60 %	1 (2.2)	7 (15.6)

Quelle: Kruse-Jarres et al., 2019 [75]

Selbst in hoch entwickelten Staaten führen durchschnittlich nur ca. 60 % der erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie eine prophylaktische Behandlung durch, allerdings basieren diese Angaben größtenteils auf Schätzungen [169, 170]. Dadurch ist ein hoher Anteil an Patienten dem Risiko von Blutungen ausgesetzt. Die Patienten selbst führen die Nichteinhaltung auf die Häufigkeit und Komplexität der aktuellen Behandlungsprotokolle zurück und würden eine alternative Route und länger wirksame Therapie begrüßen [171].

Weiterhin können die ständigen intravenösen Verabreichungen zu Vernarbungen der Venen führen, was nachfolgende Injektionen erschwert [172].

Die niedrige Adhärenz gegenüber prophylaktischen Maßnahmen kann zu einer stetigen Akkumulation krankheitsbedingter Morbidität, insbesondere der Gelenkarthropathie, führen [75, 167]. Infolgedessen kann erwartet werden, dass die allgemeine Lebensqualität bei diesen Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung immer weiter abnimmt [173]. Dies kann zu Problemen im Alltag führen und sowohl die Bildung als auch das Arbeitsleben negativ beeinflussen [171, 174]. In den letzten Jahren wurden die Applikationsgeräte für FVIII-Präparate verbessert, so dass die Vorbereitung vor der Verabreichung verbessert wurde (weniger Zeit und Komplexität), was zu einer höheren Therapieadhärenz führen könnte [175]. Trotzdem bleibt das grundlegende Problem der kontinuierlichen Behandlung und die damit verbundenen Probleme einer mehrmaligen Verabreichung von FVIII-Präparaten pro Woche bestehen [163]. Weniger häufige Infusionen werden als einer der Schlüsselfaktoren eingestuft, um die Adhärenz von Patienten mit Hämophilie zu verbessern [72].

Zahl der Injektionen in Relation zur Lebensqualität

Es liegen wenige Untersuchungen vor, welchen Einfluss die Häufigkeit der Infusionen tatsächlich auf die Lebensqualität von Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A hat. In einer Studie von Steen Carlsson et al. (2017) berichten 39 % der Patienten, die Erfahrungen mit Prophylaxebehandlung haben, dass sie manchmal einzelne Injektionen auslassen, wenn sie das Gefühl haben, dass die Blutungserkrankung unter Kontrolle ist [176].

Es liegen jedoch Untersuchungen vor, welche Behandlungsaspekte für die Patienten besonders wichtig oder auch belastend sind. Bei der prophylaktischen Behandlung müssen die Faktorpräparate mehrmals die Woche intravenös verabreicht werden. Die häufigen Injektionen stellen für betroffene Patienten häufig eine große Belastung dar. In einer Umfrage von Tischer et al. (2018) gaben 40 % der befragten Hämophilie-Patienten (mit moderater oder schwerer Form) an, dass sie mit der Häufigkeit der Injektionen unzufrieden sind und es stark ihr alltägliches Leben belastet [177]. Für viele prophylaktisch behandelte Hämophilie-Patienten ist es zudem problematisch, ständig die Faktorenspiegel und den daraus resultierenden Behandlungsbedarf abschätzen zu müssen [171].

Bei einem Teilkollektiv der CHESS-Studie bei 145 Patienten mit schwerer Hämophilie ohne Hemmkörper unter Prophylaxe wurde untersucht, welche Faktoren die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen, gemessen anhand des EQ-5D-3L-Index. Die Analysen deuten darauf hin, dass sich die Lebensqualität parallel zur Zahl der wöchentlichen Injektionen zunehmend verschlechtert (Abnahme um etwa 2 % bis zu 10 % bei täglicher Injektion). Chronische, schwere Schmerzen hatten den mit Abstand größten negativen Effekt auf die Lebensqualität und bei diesem Subkollektiv verbesserten häufigere Injektionen die Lebensqualität signifikant, vermutlich infolge der weniger häufig auftretenden Gelenkblutungen. Bei Patienten mit weniger starken chronischen Schmerzen wurde der positive Effekt, den häufige Injektionen auf die Lebensqualität von Patienten mit starken Schmerzen haben, vermutlich durch die damit einhergehende höhere Behandlungslast überdeckt [178].

Nach einer Umfrage unter 1.007 Hämophilie-Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz (85 % Hämophilie A, 74 % schwer, 57 % unter Prophylaxe, 743 Erwachsene) ist die überwiegende Mehrzahl mit ihrer Behandlung zufrieden, mehr als die Hälfte (55,2 %) würden jedoch weniger häufige Injektionen begrüßen, gefolgt von dem Wunsch nach besserer Wirksamkeit (bei 32 %) und Sicherheit/keine Nebenwirkungen (bei 16 %). Mehr als 60 % der erwachsenen Teilnehmer könnten sich vorstellen, auf ein anderes Präparat zu wechseln, vorausgesetzt, das neue Produkt hat eine längere Halbwertszeit/längere Dosisintervalle (Hauptgrund bei 87 %) und die Sicherheit bleibt erhalten. Die meisten Teilnehmer würden einen Wechsel erst dann in Betracht ziehen, wenn die Halbwertszeit des neuen Produkts mindestens doppelt so lang ist wie die derzeitige. Informationen zu Gentherapien scheinen aktuell noch unzureichend [179]. Andere wichtige Gründe für einen Wechsel aus Sicht der Erwachsenen umfassten mehr Sicherheit bei Kurzzeitreisen (63 %), Vorteile bei Operationen (52 %) und sportlichen Aktivitäten (44,5 %), längere Stabilität bei Umgebungstemperaturen (51 %) und bessere Wirksamkeit (50 %) [180].

Sechzehn erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A, die im Rahmen einer Extensionsstudie ein FVIII-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit alle fünf oder 7 Tage oder zweimal wöchentlich anwendeten, wurden dahingehend befragt, welche Faktoren bei der Behandlung für sie besonders wichtig sind. Neben der Wirksamkeit waren die weniger häufig erforderlichen Injektionen die aus Sicht der Patienten wichtigsten Kriterien, ob sie mit der Behandlung zufrieden sind. Als Vorteile nannten die Patienten in diesem Zusammenhang die Möglichkeit, sich körperlich zu betätigen, bessere Venenverhältnisse, weniger Zeit zur Planung und Verabreichung der FVIII-Präparate, weniger berufliche Einschränkungen sowie ein besseres seelisches Wohlbefinden [181].

Ziel der prospektiven Kohortenstudie HOw Patients view Extended half-life products (HOPE) im Vereinigten Königreich war es, die Erwartungen und Erfahrungen von 25 Hämophilie-Patienten oder deren Eltern (58 % Hämophilie A) mit FVIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit im klinischen Alltag mittels Interviews zu untersuchen. Die Mehrzahl der Befragten (73 %) standen den Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit positiv gegenüber, während 20 % neutral und 7 % negativ eingestellt waren, z. B., weil sie kein Vertrauen in eine bislang unbekannte Therapie hatten. Die Befragten schätzten die weniger häufigen Behandlungen als positiv ein, und zwar selbst dann, wenn es sich um „nur“ eine Injektion weniger pro Woche handelt. Weniger Injektionen würden für sie bedeuten, dass ihr Leben weniger stark von der Hämophilie gestört und beherrscht wird sowie weniger Stress bedingt durch die überbeanspruchten Venen. Andere Patienten erhofften sich aufgrund der höheren Talspiegel einen besseren Schutz und dementsprechend weniger Blutungen [182].

Eine Analyse der HAVEN 3 und HAVEN 4-Studie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Inhibitoren, deutet darauf hin, dass das Dosisregime von Emicizumab die Lebensqualität (bezogen auf die körperliche Gesundheit) nur vergleichsweise wenig beeinflusst, allerdings lagen nur Daten für zwei Patienten bei Injektionen alle vier Wochen vor. Zudem lagen für die Studie HAVEN-3 nur Daten von Probanden vor, die zuvor auf einer on-demand Therapie waren und es wurden keine Daten von Probanden präsentiert, die zuvor prophylaktisch mit

Faktor-VIII behandelt wurden. Dennoch bevorzugten fast alle Teilnehmer beider Studien (98 % bzw. 100 %) nach den Ergebnissen der Primäranalysen Emicizumab gegenüber FVIII- und Bypasspräparaten [153].

Insgesamt 20 belgische Patienten mit meist schwerer Hämophilie (80 %), die mit ihrer derzeitigen meist prophylaktischen Behandlung zufrieden oder sogar sehr zufrieden waren, wurden mittels semi-strukturierter Interviews befragt, wie sie einer Gentherapie gegenüberstehen und aus welchen Gründen. Insgesamt 65 % der Teilnehmer bewerteten eine Gentherapie als positiv und 85 % würden sich einer solchen gerne oder sehr gerne unterziehen (10 % neutral und 15 % negativ eingestellt). Die Mehrzahl der Befragten stand der Tatsache neutral gegenüber, dass die Gentherapie nur einmalig und nicht wiederholt angewendet werden kann. Folgende fünf Kriterien waren den Patienten bei einer Gentherapie besonders wichtig, allen voran die ABR:

Tabelle 3-9: Top 10 Attribute, die wichtig sind für Patienten

Rang	Attribut	Score*
1	Effekt auf die jährliche Blutungsrate	47
2	Faktoraktivität	43
3	Unsicherheit Langzeitrisiken	39
4	Einfluss auf die Lebensqualität	39
5	Wahrscheinlichkeit, dass die Prophylaxe beendet werden kann	32
6	Möglichkeit eine große Operation durchzuführen	26
7	Art der Applikation	21
8	Wahrscheinlichkeit der Leberentzündung	21
9	Wirkmechanismus	20
10	Dosierungshäufigkeit	17

* n=18; maximaler Score ist 108 (6 Punkte x 18 Interviewte) pro Attribut; Quelle: van Overbeeke et al., 2021 [183]

Die Effekte auf die Blutungsrate und die Faktoraktivität haben für die Befragten die höchste Priorität. Danach kommen Unsicherheiten in Bezug auf die Langzeitrisiken und die Effekte auf die Lebensqualität. Unsicherheit in Bezug auf Langzeitrisiken war definiert als „Der Grad der Ungewissheit hinsichtlich der Nebenwirkungen, die nach der Verabreichung der Behandlung auftreten können (Ungewissheit kann bestehen, weil die Patienten nach der Verabreichung der Behandlung nur eine begrenzte Zeit nachbeobachtet wurden oder weil nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit der Behandlung behandelt wurde). Erfahrungen mit der Gentherapie im Rahmen von Studien sind somit relevant für die Patienten. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität kommen unmittelbar nach der Wirksamkeit der Therapie, was die Bedeutung dieses Aspektes zeigt. Behandlungsassoziierte Faktoren wie die Dosisfrequenz (17 Punkte)

oder Applikationsweg (21 Punkte) waren für die Patienten bei dieser Befragung weniger entscheidend [183]. Eine Folgestudie mit n=117 belgischen Hämophilie-Patienten quantifizierte mithilfe der Threshold-Technik den minimal akzeptablen Nutzen, um von einer Prophylaxe zu einer Gentherapie zu wechseln. Dabei wurden die Parameter ABR, Chance zur Beendigung der Prophylaxe (STOP) und QoL einbezogen. Das in dieser Studie untersuchte, am meisten akzeptierte (88 % der Hämophilie-Patienten) Gentherapieprofil umfasste Null Blutungen pro Jahr (im Vergleich zu sechs unter Prophylaxe), eine 90 %-ige Chance, die Prophylaxe zu beenden, keine Auswirkungen auf die Lebensqualität und eine 10-jährige Nachbeobachtung der Nebenwirkungen (gegenüber 30 Jahren unter Prophylaxe) [184]. Witkop et al. 2021 untersuchten mittels eines Discreet Choice Experiment die relative Bedeutung und die unterschiedlichen Präferenzen der Patienten für Gentherapie-Attribute. Insgesamt wurden 183 Männer mit Hämophilie A (n=120) oder B (n=63) eingeschlossen. Die Hälfte (47 %) hatte eine schwere Hämophilie. Insgesamt gaben die Teilnehmer Auswirkung auf die Blutungsrate die größte relative Bedeutung (31 %), gefolgt von Dosisfrequenz/Dauerhaftigkeit (26 %), Ungewissheit in Bezug auf Sicherheitsfragen (17 %) und Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten (11 %). Die Studie zeigte damit insgesamt, dass Hämophilie-Patienten der Verringerung der Blutungen und der Behandlungslast den Vorrang gaben. Für Patienten mit Hämophilie A war insbesondere die Verringerung von Blutungen von größter Bedeutung [185].

Infektionsrisiko

In den 1980er und frühen 1990er Jahren bestand ein erhöhtes Risiko, sich durch die Behandlung mit plasmatischen FVIII-Präparaten mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B-Virus (HBV) Hepatitis C-Virus (HCV) zu infizieren, was zu einer hohen Sterblichkeit bei Hämophilie-Patienten führte. Durch den Einsatz der rekombinanten FVIII-Produkte wurde dieses Risiko weitgehend ausgeschlossen [71]. Trotz der Anwendung moderner Verfahren zur Virusinaktivierung und dem verbesserten Screening der Spender bleibt ein als minimal zu bezifferndes Restrisiko für die Übertragung infektiöser Erkrankungen bestehen z. B. mit Prionen, die in Plasmaprodukten nicht denaturiert werden können, ohne FVIII ebenfalls zu inaktivieren und für die es keine verlässlichen Screening-Verfahren gibt wie die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung [2, 71].

Des Weiteren sind die Patienten durch die häufige intravenöse Gabe von FVIII-Präparaten ständig dem Risiko einer Infektion ausgesetzt. In manchen Fällen ist sogar ein dauerhafter Zugang, ein sogenanntes Portsystem nötig, welches die Gefahr einer Kontamination erhöht, und zu schweren Infektionen oder Sepsis führen kann [186].

Zusammenfassung therapeutischer Bedarf

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

Bundesärztekammer (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 [33, 100, 118, 187]. 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 [130].

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 [109]. 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 [92, 188]. 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 (siehe Tabelle 3-2). 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 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 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 [111].

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 (siehe Abschnitt 3.3.1) [189].

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec umfasst erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne nachweisbare Antikörper gegen den Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5). Des Weiteren umfasst die Population keine Patienten mit HBV oder HCV. Zudem sind Patienten mit FVIII-Inhibitoren vom Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

Epidemiologie

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz werden Daten des Deutschen Hämophilieregisters (DHR) [190], der WFH [13] und Daten aus dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) herangezogen. Das DHR wird vom Paul-Ehrlich-Institut in Zusammenarbeit mit den beiden Patientenverbänden (Interessengemeinschaft Hämophiler e.V., kurz IGH, und der Deutschen Hämophiliegesellschaft, kurz DHG) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) geführt. In dem Register werden medizinische Daten von Patientinnen und Patienten mit Hämostasestörungen erfasst. Die Datenerfassung ist mit den großen, internationalen Registern und der Guideline der EMA harmonisiert, um die besten Voraussetzungen zu schaffen, die erfassten Forschungsdaten international zu vergleichen. Es wird seit Dezember 2008 geführt und etwa 130 Einrichtungen (Kliniken, Hämophilie-Zentren, Praxen) sind gesetzlich verpflichtet, jährlich Daten zu melden [190]. In dem Register sind aktuell ca. 8.500 Patienten seit 2008 dokumentiert. Die Daten ermöglichen es, die Prävalenz der Patienten mit Hämophilie in Deutschland zu bestimmen, da es sich aufgrund der gesetzlichen Verpflichtung um eine Vollerhebung handelt. In dem Register werden demographische und medizinische Daten, auch zum Faktorverbrauch, erfasst.

Die WFH erhebt seit 1998 in Form des Annual Global Surveys weltweit demographische und andere Daten von Patienten mit Hämophilie, von Willebrand-Syndrom, anderen seltenen

Erkrankungen mit Faktordefiziten und Thrombozytenerkrankungen. Der Jahresbericht bietet Informationen für Hämophilie-Zentren, Behandlungszentren und Gesundheitsbehörden, um die Versorgung von Patienten mit Erkrankungen des Blutes zu verbessern [13].

Für die Bestimmung der aktuellen Patientenzahlen können zur Plausibilisierung Daten aus dem Morbi-RSA herangezogen werden. Es handelt sich hierbei um ein wichtiges Steuerungsinstrument im Finanzverteilungssystem der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-System). In hierarchischen Morbiditätsgruppen (HMG) werden die Kosten und die Prävalenz von homogenen Patientengruppen abgebildet. Dabei umfasst die HMG036 Patienten mit Hämophilie oder von Willebrand-Jürgens-Syndrom und Bedarfsmedikation und die HMG035 Patienten mit Hämophilie oder von Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Dauermedikation. Patienten mit schwerer Hämophilie A sind auf eine Dauermedikation angewiesen, weshalb für die Bestimmung der aktuellen Patientenzahlen auf die Patienten in der HMG035 zurückgegriffen wird. Insgesamt waren in der HMG für das Ausgleichsjahr 2021 2.436 Versicherte gemeldet. In die HMG035 fallen die Diagnosen D67 (Heriditärer Faktor-IX-Mangel), D68.31 (Hämorrhagische Diathese durch Vermehrung von Antikörpern gegen Faktor VIII), D66 (Hereditärer Faktor-VIII-Mangel), D68.01 (Erworbenes Willebrand-Jürgens-Syndrom), D68.09 (Willebrand-Jürgens-Syndrom, nicht näher bezeichnet), D68.00 (Hereditäres Willebrand-Jürgens-Syndrom) und D68.0 (Willebrand-Jürgens-Syndrom). Von der hier ausgewiesenen Prävalenz müssen insofern die Patienten mit Faktor IX-Mangel, die von Willebrand-Patienten und die FVIII-Patienten unterhalb von 18 Jahren abgezogen werden, um die Prävalenz der FVIII-Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von ROCTAVIAN® zu erhalten.

Inzidenz der Hämophilie A

Da es sich bei Hämophilie A um eine X-chromosomale, rezessive Erkrankung handelt, sind bis auf wenige Ausnahmen Männer betroffen [3-5, 191]. In den Behandlungsleitlinien gibt die WFH eine Spanne von 1 pro 5.000-10.000 männliche Geburten an [6]. Darauf basierend wurden in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2020 im Durchschnitt 39 - 79 Jungen mit Hämophilie A pro Jahr geboren (siehe Tabelle 3-10) [192].

Tabelle 3-10: Männliche Lebendgeborene und Inzidenz in Deutschland von 2014 bis 2021

Jahre	Männliche Lebendgeborene[1]	Neuerkrankte bei einer Inzidenzrate von 1: 5.000	Neuerkrankte bei einer Inzidenzrate von 1: 10.000
2014	366.835	73	37
2015	378.478	76	38
2016	405.585	81	41
2017	402.510	81	40
2018	404.052	81	40
2019	399.292	80	40
2020	397.385	79	40
2021	408.474	82	41
Durchschnitt	393.448	79	40

[1] Statistisches Bundesamt, Lebendgeborene nach Geschlecht [192]

Für die Abschätzung der Patientenzahlen im Jahr 2022 kann eine Prognose erstellt werden, die mit Hilfe der vorliegenden epidemiologischen Daten geschätzt werden kann. Dies ist bei dieser Erkrankung die geeignete Vorgehensweise, da es sich um eine unheilbare Erkrankung handelt, die aber seit den 70er Jahren durch die Bereitstellung lagerfähiger FVIII-Konzentrate eine nahezu normale Lebenserwartung hat, wobei für Patienten mit schwerer Hämophilie immer noch eine um 30–37 % verringerte Lebenserwartung beobachtet wird [171, 193-196]. Für die Berechnung wird auf die Daten des Deutschen Hämophilie-Registers zurückgegriffen, da davon auszugehen ist, dass die Erfassung von Patienten mit substitutionsbedürftiger schwerer Hämophilie A fast vollständig ist und somit die Patientenzahlen in Deutschland am besten repräsentiert [197]. Dabei ist die Substitutionsbedürftigkeit durch jeglichen FVIII-Verbrauch definiert, der sowohl die Bedarfsbehandlung als auch die Routineprophylaxe umfasst.

Für die Berechnung der Patientenzahlen werden folgende Annahmen getroffen:

1. Bei der Hämophilie liegt der genetische Defekt auf dem X-Chromosom, so dass fast nur Männer von der Krankheit betroffen sind. Zwei Drittel der Frauen die Überträgerinnen sind, haben gesunden Menschen entsprechend normale Gerinnungsfaktorlevel und ein Drittel haben Gerinnungsfaktorlevel unter 60 % und zeigen milde Symptome [198]. Dies entspricht nicht dem Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec, weshalb Frauen für die Berechnung der Prävalenzrate nicht berücksichtigt werden.

2. Es werden nur Patienten ≥18 Jahre in Berechnung mit einbezogen, da nur diese Patienten für die Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec in Frage kommen.

3. Patienten mit einer milden oder moderaten Form werden ausgeschlossen, da diese in das Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec fallen.

4. Es wird angenommen, dass die Prävalenzrate in den kommenden Jahren konstant bleibt.

5. Patienten, die FVIII-Hemmkörper haben oder in ihrer Patientengeschichte hatten, werden in der Berechnung nicht berücksichtigt, da diese nicht in das Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec fallen. Patienten mit FVIII-Inhibitoren waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.

6. Patienten mit HBV und HCV sowie Patienten mit Leberfibrose oder -zirrhose werden nicht mit in die Berechnung einbezogen, da für diese Patienten Kontraindikationen vorliegen [67].

7. Des Weiteren werden Patienten mit Antikörpern gegen das AAV5-Kapsid, dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend, nicht eingerechnet. Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen Valoctocogen Roxaparvovec in Gegenwart von Anti-AAV5-Antikörpern sicher und wirksam verabreicht werden kann.

8. Es ist davon auszugehen, dass in der Prävalenzrate der Hämophilie A kein Unterschied zwischen der zugewanderten und einheimischen Bevölkerung besteht.

Die Patientenpopulation wird nicht differenziert nach Patienten mit schwerer Hämophilie mit oder ohne prophylaktische Therapie, da davon ausgegangen wird, dass alle Patienten mit schwerer Hämophilie A substitutionspflichtig sind. Nach einer Studie von Mahn et al. (2020) lag der Anteil der prophylaktisch behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie an 12 deutschen Hämophiliezentren bei ca. 80 % [199].

Daten zur Prävalenz:

Nach § 21a Transfusionsgesetz (TFG) müssen Hämophilie-behandelnde Ärzte in Deutschland die Anzahl ihrer Patienten sowie die Gesamtmenge der angewendeten Gerinnungsfaktorzubereitungen an das DHR melden. Zudem werden Daten hinsichtlich vorliegender Mutationen, Faktoraktivität, Lokalisation von unbehandelten Blutungen vor Diagnose, Hemmkörper-Titer, Immuntoleranztherapie (ITT)-Behandlung, Familienanamnese, und Gelenkscores abgefragt. Außerdem erfasst das Register auch die Daten der neuen Therapien (Gentherapeutika oder monoklonale Antikörper), sodass die Entwicklung ihrer Anwendungen langfristig weiterverfolgt und neue Erkenntnisse über ihren effizienten und sicheren Einsatz gewonnen werden können.

Die Daten der substitutionspflichtigen Patienten mit Hämophilie werden gesammelt und unterteilt in:

- Art der Hämophilie
- Schweregrad
- Hemmkörperstatus
- Kinder/Jugendliche und Erwachsene

In Tabelle 3-11 sind die gemeldeten Daten von Hämophilie-Patienten in den Jahren 2012 bis 2019 dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass die Daten aus dem Jahr 2019 noch unvollständig sind, weshalb diese nicht mit in die Berechnung des Durchschnitts miteinbezogen wurden. Für das Jahr 2018 wurden insgesamt 3.609 Patienten und für die Jahre 2012-2018 wurden im Durchschnitt 3.842 Patienten mit Hämophilie A gemeldet. Davon waren 2.647 bzw. 2.733 erwachsene Patienten, von denen ein Großteil keine Hemmkörper gegen FVIII aufwies (2.534 bzw. 2.664). Auf Patienten, die eine Vorgeschichte mit FVIII-Hemmkörpern aufweisen und etwa 24 % der Hämophilie A Patienten ausmachen, wird später explizit eingegangen. 2018 wiesen 59 % der Patienten ohne Hemmkörper eine schwere Hämophilie auf, wobei davon ausgegangen wird, dass in dem Register Patienten mit milder und moderater Hämophilie unterrepräsentiert sind [197]. Durchschnittlich betrug die Anzahl an Patienten mit schwerer Hämophilie A 1.533.

Tabelle 3-11: Prävalenz von substitutionsbedürftigen Hämophilie A-Patienten

Jahr	**Gesamt**	**Kinder und Jugendliche**	**Erwachsene**	**Erwachsene ohne Hemm-körper**	**Erwachsene ohne Hemmkörper**		
					mild (> 5 % Restaktivität)	Moderat (> 1 % und ≤ 5 % Restaktivität)	schwer (≤ 1 % Restaktivität)
2012	3.706	1.156	2.550	2.491	663	369	1.459
2013	3.823	1.155	2.668	2.606	776	381	1.449
2014	3.991	1.136	2.855	2.797	846	385	1.566
2015	3.900	1.142	2.758	2.699	800	361	1.538
2016	3.950	1.122	2.828	2.771	789	386	1.596
2017	3.917	1.089	2.828	2.753	757	373	1.623
2018	3.609	962	2.647	2.534	636	400	1.498
2019	991	325	666	656	211	84	361
Durchschnitt (2012-2018)	3.842	1.109	2.733	2.664	752	379	1.533

Quelle: Berichte nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG), Angaben zu Personen mit angeborenen Hämostasestörungen der Jahre 2008 bis 2018 [190]

In dem G-BA Beschluss zu Emicizumab, wo die Zielpopulation alle substitutionspflichtigen Patienten mit schwerer Hämophilie A umfasst, wurde die Anzahl der Patienten auf 2.273 geschätzt. Diese auf Basis des DHR geschätzte Prävalenz erschien dem G-BA auch vor dem Hintergrund vorangegangener Beschlüsse (Beschluss vom 20.06.2017 zu Lonoctocog alfa, Beschluss vom 16.06.2016 [200], Efmoroctocog alfa, Beschluss vom 07.05.2015 [201], Turoctocog alfa, Beschluss vom 03.07.2014 [202] und Turoctocog alfa pegol, Beschluss vom 06.02.2020 [203]) zur Hämophilie A (ohne Alters- und Schweregradeinschränkung) in ihrer Größenordnung plausibel [204]. Da diese Zahl alle Hämophilie A Patienten einschließt und Valoctocogen Roxaparvovec nur für Erwachsene zugelassen ist, muss der Anteil an Kindern

und Jugendlichen abgezogen werden. Der Anteil an Kindern und Jugendlichen kann aus dem DHR entnommen werden, so dass sich ein Anteil von 27 % ergibt [190]. Ausgehend von 2.273 Patienten insgesamt, errechnet sich somit eine Anzahl von 1.659 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A. Diese Zahl umfasst auch Patienten, die Hemmkörper aufweisen, so dass die durchschnittliche Anzahl von 1.533 Patienten aus dem DHR als plausibel angenommen werden kann.

Des Weiteren kann die Prävalenz mit Hilfe der veröffentlichten Daten zum Risikostrukturausgleich im Rahmen des Morbi-RSA geschätzt werden. Dabei ist zu beachten, dass die Hämophilie A eine Erkrankung ist, die nicht in einer gesonderten HMG erfasst wird. Patienten mit Hämophilie A sind in den hierarchisierten Morbiditätsgruppen HMG035 und HMG043 berücksichtigt. Die Morbiditätsgruppe HMG043 umfasst Patienten ohne Dauermedikation, so dass diese Gruppe für die Berechnung nicht in Frage kommt. Für die Berechnung der Prävalenz, die für Valoctocogen Roxaparvovec relevant ist, wird die Gruppe HMG035 herangezogen, da sie Hämophilie und von Willebrand-Jürgens-Syndrom-Patienten mit Dauermedikation einschließt. Bei Patienten, die eine Dauermedikation bekommen, kann davon ausgegangen werden, dass es sich um Patienten mit schweren Verlaufsformen handelt. Aus den Erläuterungen für das Ausgleichsjahr 2021 ergibt sich eine Gesamtzahl von 2.436 Patienten [205]. Davon müssen die Patienten mit dem von Willebrand-Jürgens-Syndrom in der Größenordnung von 250 abgezogen werden, so dass sich 2.186 Patienten ergeben [206]. Berücksichtigt man des Weiteren den Anteil an Kindern und Jugendlichen, der laut DHR bei ca. 27 % liegt [190], erhält man 1.596 Patienten. Gemäß den Leitlinien der WFH beträgt der Anteil an Patienten mit Hämophilie A ca. 85 %, so dass sich eine Größenordnung von 1.357 erwachsene Patienten mit Hämophilie A ergibt [7].

Die Daten aus dem DHR werden als plausibel angesehen, da davon ausgegangen werden kann, dass nahezu alle Patienten mit schwerer Hämophilie A in diesem Register erfasst sind. Zudem hat sich gezeigt, dass die durchschnittliche Zahl von 1.533 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A aus dem DHR plausibel ist, was anhand des Beschlusses von Emicizumab und Zahlen aus dem Risikostrukturausgleich gezeigt werden kann.

Berechnung der Prävalenzrate

Der Anteil an Patienten mit schwerer Hämophilie A kann verwendet werden, um die Prävalenzrate zu berechnen. Dazu wird die männliche Bevölkerung ab 18 Jahre in Deutschland in den Jahren 2012-2018 herangezogen. Männliche Jugendliche und Kinder werden nicht mitaufgeführt, da die Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec diese Patientenpopulation nicht umfasst. Die Prävalenzrate berechnet sich über den Anteil der erwachsenen Hämophilie A Patienten bezogen auf die erwachsene männliche Bevölkerung in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2018 [4]. Die Zahlen der männlichen Bevölkerung und die dazugehörige Prävalenzrate sind in Tabelle 3-12 dargestellt. In den Jahren 2012-2020 liegen die Prävalenzen zwischen 4,4 und 4,8 und im Durchschnitt betrug sie 4,6 je 100.000 Männer.

Tabelle 3-12: Prävalenzrate der Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A in Deutschland in den Jahren 2012-2020

Jahr	**Männliche Bevölkerung ≥ 18 Jahre in Deutschland [1]**	**Prävalenzrate der erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A je 100.000 Männer auf Basis des DHR[2]**
2012	32.664.323	4,5
2013	32.847.786	4,4
2014	33.104.697	4,7
2015	33.648.926	4,6
2016	33.753.605	4,7
2017	33.875.273	4,8
2018	33.973.748	4,4
2019	34.007.179	4,4
2020	33.963.124	4,4
Durchschnitt	33.537.629	4,5

[1] Quelle: Statistisches Bundesamt, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Alter im Zeitverlauf, 2021 [207]

[2] Eigene Berechnung mit den Fallzahlen aus dem Deutschen Hämophilie Register

Berechnung der Anzahl der Patienten für das Jahr 2022

Aus Tabelle 3-12 ist ersichtlich, dass die Prävalenzrate in den letzten Jahren nahezu konstant blieb. Um den plausibelsten Wert der erwachsenen Population mit schwerer Hämophilie A für das Jahr 2022 zu berechnen, wird der Durchschnittswert der gerundeten Prävalenzrate aus den Jahren 2012 bis 2020 (4,5 je 100.000 männliche Bevölkerung) verwendet. Des Weiteren wird für die Berechnung die Prognose der Anzahl der männlichen Bevölkerung des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2022 herangezogen. Die Prävalenzrate von durchschnittlich 4,5 wird mit der prognostizierten Anzahl an erwachsenen Männern von 34.174.000 im Jahr 2022 multipliziert und durch 100.000 geteilt. Daraus ergibt sich eine Anzahl an erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A von 1.538 in Deutschland für das Jahr 2022, die nahezu identisch ist zu den Angaben aus dem DHR.

Anteil der Patienten ohne FVIII-Inhibitoren

Gemäß der Zulassung sind Patienten, die Inhibitoren (neutralisierende Antikörper) gegen FVIII haben oder hatten, von der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec ausgeschlossen. Die Entwicklung von Inhibitoren kommt bei Patienten mit schwerer Hämophilie häufiger vor als bei Patienten mit der milden oder moderaten Form [7, 62]. Die kumulative Inzidenz (d. h. das Lebenszeitrisiko) der Hemmkörperentwicklung bei schwerer Hämophilie A liegt bei 20-30 % [39, 208-213]. Bei der schweren Hämophilie liegt das mittlere Alter der Entwicklung von Hemmkörpern bei etwa drei Jahren, wobei sich die Hemmkörper vornehmlich in den ersten bis zu 75 Expositionstagen entwickeln [56].

In einer Studie von Mahn et al. (2019) wurden Daten aus 12 Hämophiliezentren des Kompetenznetzwerk Hämorrhagische Diathese Ost (KHDO) des Jahres 2015 ausgewertet [199]. Von insgesamt 413 Patienten mit Hämophilie A und B, die für die Auswertung verfügbar waren, hatten 176 Patienten ein schwere Hämophilie A. 3 Patienten des gesamten Kollektivs hatten aktive Hemmkörper und 9 Patienten eine Vorgeschichte mit Inhibitoren. Unter der Annahme, dass diese Inhibitoren ausschließlich bei schwerer Hämophilie aufgetreten sind, da die Inzidenz von Hemmkörpern bei Hämophilie B und auch bei milder oder moderater Hämophilie A im einstelligen Prozentbereich liegt [214], ergibt sich in dieser Population eine Prävalenz von 6,8 % [199]. Die kumulative Prävalenz des Auftretens von Inhibitoren schwankt je nach Studie und den eingesetzten Faktorpräparaten [215-217]. Legt man die Metaanalyse von Franchini et al. (2012) zugrunde, so kann von einer kumulativen Inzidenz von 0,24 (95 % KI 0,19, 0,30) ausgegangen werden, wobei hier sowohl Studien mit plasmatischen als auch mit rekombinanten Faktorpräparten eingeflossen sind [215].

Ausgehend von einer Anzahl von 1.538 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie und ohne eine Vorgeschichte mit Inhibitoren, was bei 70-81 % der Patienten der Fall ist, ergibt sich durch die Unsicherheit eine Prävalenzspanne von 1.077 bis 1.246 Patienten.

Anteil der Patienten ohne HBV- und HCV-Infektionen sowie Leberfibrose oder -zirrhose

Mitte der 80er Jahre und Anfang der frühen 90er Jahre wurden Hämophilie-Patienten oft unwissentlich mit kontaminierten Plasmaprodukten behandelt, was zu hohen Infektionsraten mit HBV und HCV führte. Die Situation hat sich in den letzten 30 Jahren stark verändert, so dass ein solches besonderes Risiko heute nicht mehr existiert. Patienten, die an einer akuten oder unkontrollierten Leberinfektionen leiden und Patienten, die eine bekannte signifikante Leberfibrose oder -zirrhose aufweisen, sind von der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec ausgeschlossen, da Lebererkrankungen den therapeutischen Effekt von Valoctocogen Roxaparvovec beeinflussen könnten. Es ist bisher nicht bekannt, in welchem Ausmaß sich diese Krankheiten auf die Transduzierbarkeit der Leberzellen (aufgrund einer möglichen Zirrhose) oder auf den Verlust von transduzierten Zellen auswirken [67].

Basierend auf dem Jahresbericht aus dem Jahre 2020 der WFH liegt die Zahl der Patienten mit Hämophilie A in Deutschland bei 3.884. Die Daten des WFH werden verwendet, um den Anteil der Patienten mit schwerer Hämophilie A zu schätzen. Weltweit leiden etwa 45,5 % unter der schweren Form der Hämophilie A [13]. Genaue Angaben für den Anteil der Patienten mit schwerer Hämophilie lassen sich aus dem DHR nicht ableiten, da Patienten mit moderater oder milder Hämophilie unterrepräsentiert sind [197].

Betrachtet man die Patienten, die mit HCV infiziert sind und demnach auch von der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec ausgeschlossen sind, so liegt deren Anteil nach der Studie von Mahn et al. (2020) bei 6,8 % [199]. Des Weiteren kommen ebenfalls keine Patienten, bei denen eine HBV-Infektion vorliegt, in Frage. In einer Studie von Zhubi et al. lag der Anteil an HBV-Infektionen bei 2,7 % [218]. In der Studie von Mahn et al. liegt der Anteil bei 3,2 %. Dieser Anteil wird hier für die Berechnung der Patientenzahl zu Grunde gelegt. Aus einer

amerikanischen Studie von Mazepa et al (2016) geht hervor, dass der Anteil an Patienten mit HBV und HCV bei 26,3 % liegt [219].

Für die Schätzung der Patienten mit einer Leberfibrose oder Leberzirrhose, die ebenfalls für die Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec kontraindiziert sind, liegen nur wenige Informationen aus nationalen und europäischen Studien vor [220-222]. Die Studie von Ginès et al. (2022) analysiert europäische Screening-Studien, in denen die Rate der Leberfibrose zwischen 0,7 % und 7,5 % geschätzt wird. Für die Leberzirrhose wurde eine Spanne zwischen 0,25 % und 0,76 % ermittelt. Eine Modellierung von Estes et al. (2018) schätzt die Prävalenz der fortgeschrittenen Leberfibrose bzw. -zirrhose auf 3,3 % [221, 223]. Die Untersuchung von Hofmann et al. (2020) stellt die einzige deutsche epidemiologische Studie dar, die sich explizit mit der Prävalenz der Leberfibrose und -zirrhose befasst hat. Hier wurde eine Prävalenz von 10 % ermittelt [220]. Dieser Wert wird auch im Folgenden für weitere Berechnung der Studienpopulation verwendet. Obwohl eine chronische Hepatitis B und C zur Leberfibrose und -zirrhose führen können, wird der überwiegende Teil durch die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung verursacht [221]. Eine akute HBV- oder HCV-Infektion stellt unabhängig von einer Fibrose eine Kontraindikation für Valoctocogen Roxaparvovec dar, so dass die Prävalenzen addiert werden können.

Zusammenfassend wird hier angenommen, dass in Deutschland der Anteil an Patienten der Anteil der Patienten mit HCV bei 6,8 % liegt und der Anteil der Patienten mit HBV auf 3,2 %. Die Patienten mit Leberfibrose oder -zirrhose werden mit 10 % angenommen.

Damit reduziert sich die Population auf 872 bis 1.009 Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Valoctocogen Roxaparvovec.

Anteil der Patienten ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5

Da es sich bei Valoctocogen Roxaparvovec um einen adeno-assoziierten Virus des Serotyps 5 handelt, sind außerdem Patienten mit Antikörpern gegen das AAV5 Kapsid nicht von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Adeno-assoziierte Viren sind kleine, nicht umhüllte Einzelstrang-DNA-Viren der Familie der Parvoviridae und der Gattung Dependovirus, die nicht selbstständig replizieren können und einen Helfervirus wie Herpes simplex oder einen Adeno-Virus benötigen. Eine bereits bestehende Immunität könnte ein Problem für den Gentransfer darstellen, da es möglicherweise zu einer Beseitigung des Vektors durch das Immunsystem kommen könnte, bevor er die Zielzelle erreicht. Aus diesem Grund müssen die Patienten vor der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec auf bereits bestehende Antikörper gegen AAV5 getestet werden, um eine mögliche Immunantwort zu verhindern.

In einer Studie von Stanford et al. aus Großbritannien, die 100 Hämophilie Patienten aus 7 Hämophilie-Zentren auf das Vorhandensein von AAV5 und AAV8 Antikörpern untersucht haben, hat sich gezeigt, dass bei 21 % der Patienten Antikörper gegen AAV5 nachweisbar waren [224]. Des Weiteren haben Boutin et al. (2010) die Prävalenz von Immunglobulinen und neutralisierenden Faktoren gegen die AAV Serotypen 1, 2, 5, 6, 8 und 9 in der gesunden

Bevölkerung untersucht. Dabei wurden die meisten Antikörper gegen die Serotypen AAV1 und AAV2 gefunden (67 % und 72 %). Antikörper gegen AAV5 wurden bei 40 % der Patienten detektiert [225]. In einer Untersuchung von Kruzik et al. wurden neue klinische Assays entwickelt, die gemäß den Richtlinien für eine umfassende Charakterisierung der Anti-AAV1-, -AAV2-, -AAV5- und -AAV8-Immunität in großen internationalen Kohorten validiert wurden. Dabei stellte sich heraus, dass die durchschnittliche Prävalenz für anti-AAV8 bei ca. 40 % und für anti-AAV5 neutralisierende Antikörper bei ca. 30 % liegt [226]. Eine aktuelle Studie untersuchte bei Hämophilie-Patienten (n=546, davon n=89 aus Deutschland) aus 9 Ländern die Prävalenz an Antikörpern gegen AAV2, AAV5, AAV6, AAV8, and AAVrh10. Die Ergebnisse zeigten, dass bei 28,1 % der Patienten aus Deutschland anti-AAV5 Antikörper nachgewiesen wurden [227]. Die verschiedenen Angaben für das Vorhandensein von AAV5 Antikörpern liegen zwischen 21-40 %, so dass bei der Prävalenz-Berechnung für Valoctocogen Roxaparvovec diese Spanne als Unsicherheitsspanne miteinbezogen wird.

Ausgehend von 872 bis 1009 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper, ohne Antikörper gegen HBV und HCV, sowie ohne Antikörper gegen AAV5 kommen für die Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec im Jahr 2022 zwischen 523 und 797 erwachsene Patienten in Deutschland in Frage [228].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Extrapolation der Patientenanzahl für die Jahre 2020 bis 2025

Es wird davon ausgegangen, dass in den kommenden 5 Jahren keine wesentlichen Veränderungen für die Prävalenz und Inzidenz zu erwarten (siehe Tabelle 3-13) sind. Die Entwicklung der Zielpopulation in Deutschland lässt sich auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells für die nächsten Jahre abschätzen. Es wird davon angenommen, dass die Prävalenzrate, wie in Tabelle 3-12 dargestellt, mit 4,5 je 100.000 basierend auf dem DHR stabil ist.

Tabelle 3-13: Anzahl an Patienten mit schwerer Hämophilie A in den kommenden 5 Jahren

	2022	**2023**	**2024**	**2025**	**2026**
Männliche erwachsene Bevölkerung[1]	34.174.000	34.179.000	34.167.000	34.150.000	34.119.000
Prävalenzrate der schweren Hämophilie A (je 100.000 männliche Bevölkerung) auf Basis des DHR[2]	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Patienten mit schwerer Hämophilie ≥18 Jahre ohne Inhibitoren und Antikörper gegen AAV5, HBV und HCV	523-797	523-797	523-797	523-797	523-796

[1] Quelle: Statistisches Bundesamt, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Alter im Zeitverlauf, 2021 [207]

[2] Eigene Berechnung mit den Fallzahlen aus dem Deutschen Hämophilie Register

Quelle für die Berechnung [228]

Fazit

Die Schätzung der Population von erwachsenen mit schwerer Hämophilie A ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 und FVIII-Inhibitoren basiert auf einem prävalenzbasierten Modell. Dabei wurde grundsätzlich von einer stabilen Prävalenzrate der Patienten mit schwerer Hämophilie ausgegangen. Außerdem wurde auf die Daten des DHR zurückgegriffen, da es sich hierbei um die zuverlässigste Quelle zur Bestimmung der substitutionsbedürftigen Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland handelt. Demnach liegt die Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec in Frage kommen, für das Jahr 2022 zwischen 523 - 797 Patienten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	523 - 797	458 - 697

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2020 (Stichtag 31. März 2022) im Durchschnitt rund 87,5 % der Bevölkerung (83.695.430 Mio.) in der GKV versichert (73.274 Tsd.) [204, 229].

Die Zielpopulation von Valoctocogen Roxaparvovec umfasst ausschließlich Erwachsene mit schwerer Hämophilie A, die substitutionspflichtig im Sinne einer Routineprophylaxe sind. Außerdem sind AAV5-positive Patienten und Patienten mit FVIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte von der Behandlung ausgeschlossen. Des Weiteren sind auch Patienten mit HBV- und HCV-Infektionen für die Therapie nicht vorgesehen. Die Schätzung für die Gesamtanzahl der GKV-Patienten, die im Jahr 2022 für die Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec in Frage kommen, beträgt 458 – 697 Patienten (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Herleitung der Größe der Zielpopulation

Schritt	Beschreibung	Annahmen	Anzahl	Quelle
1	Prävalenzrate	Anteil der erwachsenen Hämophilie A Patienten bezogen auf die erwachsene männliche Bevölkerung in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2020	zwischen 4,4 und 4,8 in den Jahren 2012-2020 durchschnittlich 4,5 je 100.000 Männer	[4]
2	Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A im Jahr 2022 (DHR)	Der Durchschnittswert der gerundeten Prävalenz aus den Jahren 2012 bis 2017 (4,6 je 100.000 männliche Bevölkerung) wird mit der prognostizierten Anzahl an erwachsenen Männern von 34.174.000 multipliziert und durch 100.000 geteilt.	1.538	[4, 190]
3	Anteil der Patienten ohne FVIII-Inhibitoren	24 % (95% KI: 19-30) entwickeln Hemmkörper gegen FVIII	Spanne zwischen 1.077 und 1.246	[215]
4	Anteil der Patienten ohne HBV und HCV	Anteil HCV 6,8 % und 3,2 % HBV-Patienten	Spanne zwischen 969 und 1.121 Patienten	[199]
5	Anteil Patienten mit Leberfibrose / -zirrhose	Anteil 10 %	Spanne zwischen 872 - 1009	[220]
6	Anteil der Patienten ohne AAV5-Antikörper	Anteil der AAV5-positiven Bevölkerung liegt bei 21 - 40 %	Spanne zwischen 523 und 797	[224-226]
7	Anteil der GKV-Patienten	87,5 % GKV-Versicherte im Jahr 2020	Spanne zwischen 458 und 697	[204, 229]

AAV5: Adeno-assoziierter Virus 5; DHR: Deutsches Hämophilieregister; FVIII: Faktor VIII; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis B-Virus; HCV: Hepatitis C-Virus; KI: Konfidenzintervall

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5)	Nicht quantifizierbar	458 - 697

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurden Informationen gewonnen, die hauptsächlich aus Originalpublikationen stammen. Die Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nicht systematisch. Außerdem wurden öffentliche Berichte und das Deutsche Hämophilie Register des Paul-Ehrlich-instituts verwendet sowie Information vom Statistischen Bundesamt und Bundesministerium für Gesundheit verwendet. Die Literaturrecherche wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Dossiers als Handsuche durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Miesbach, W., Schwable, J., Muller, M. M., Seifried, E. Treatment Options in Hemophilia. Dtsch Arztebl Int 2019; 116(47): 791-798.

2. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2020; 26 Suppl 6: 1-158.

3. Orphanet, Hemophilia. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=448, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2022

4. National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders, Hemophilia A. URL: https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders/Types-of-Bleeding-Disorders/Hemophilia-A, [Aufgerufen am: 29.08.2022]. 2022

5. 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: 25.08.2022]. 2020

6. World Federation of Hemophilia, Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease. URL: http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf, [Aufgerufen am: 25.08.2022]. 2008

7. World Federation of Hemophilia, GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HEMOPHILIA. URL: https://etha.eu/wp-content/uploads/2018/03/pdf-1472.pdf, [Aufgerufen am: 25.08.2022]. 2012

8. Shahani, T., Covens, K., Lavend'homme, R., Jazouli, N., Sokal, E. et al. Human liver sinusoidal endothelial cells but not hepatocytes contain factor VIII. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2014; 12(1): 36-42.

9. Pipe, S. W., Montgomery, R. R., Pratt, K. P., Lenting, P. J., Lillicrap, D. Life in the shadow of a dominant partner: the FVIII-VWF association and its clinical implications for hemophilia A. Blood 2016; 128(16): 2007-2016.

10. Orlova, N. A., Kovnir, S. V., Vorobiev, II, Gabibov, A. G., Vorobiev, A. I. Blood Clotting Factor VIII: From Evolution to Therapy. Acta Naturae 2013; 5(2): 19-39.

11. O'Donnell, J. S., O'Sullivan, J. M., Preston, R. J. S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. Br J Haematol 2019; 186(1): 24-36.

12. 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.

13. World Federation of Hemophilia, Annual Global Survey 2020. URL: https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf, [Aufgerufen am: 02.02.2022]. 2021

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

15. Scott, M. J., Xiang, H., Hart, D. P., Palmer, B., Collins, P. W. et al. Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: The THUNDER study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2019; 25(2): 205-212.

16. George, L. A., Fogarty, P. F. Gene therapy for hemophilia: past, present and future. Semin Hematol 2016; 53(1): 46-54.

17. World Federation of Hemophilia, Annual Global Survey 2018. URL: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf, [Aufgerufen am: 25.08.2022]. 2019

18. 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. Thromb Haemost 2001; 85(3): 560.

19. 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. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2014; 12(11): 1935-9.

20. Marlar, R. A., Strandberg, K., Shima, M., Adcock, D. M. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic vs one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. Eur J Haematol 2020; 104(1): 3-14.

21. Mancuso, M. E., Bidlingmaier, C., Mahlangu, J. N., Carcao, M., Tosetto, A. et al. The predictive value of factor VIII/factor IX levels to define the severity of hemophilia: communication from the SSC of ISTH. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2018; 16(10): 2106-2110.

22. Konkle, B. A., Quon, D. V., Raffini, L., Recht, M., Radulescu, V. C. et al. A Prospective Observational Study of Antihemophilic Factor (Recombinant) Prophylaxis Related to Physical Activity Levels in Patients with Hemophilia A in the United States (SPACE). J Blood Med 2021; 12: 883-896.

23. Mansouritorghabeh, H., Rahimi, H., Mohades, S. T., Behboudi, M. Causes of Death Among 379 Patients With Hemophilia: A Developing Country's Report. Clin Appl Thromb Hemost 2018; 24(4): 612-617.

24. Plug, I., Van Der Bom, J. G., Peters, M., Mauser-Bunschoten, E. P., De Goede-Bolder, A. et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2006; 4(3): 510-6.

25. Fischer, K., Collins, P., Bjorkman, S., Blanchette, V., Oh, M. et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective

clinical trials. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2011; 17(3): 433-8.

26. Stephensen, D., Tait, R. C., Brodie, N., Collins, P., Cheal, R. et al. Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2009; 15(6): 1210-4.

27. van den Berg, H. M., De Groot, P. H., Fischer, K. Phenotypic heterogeneity in severe hemophilia. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2007; 5 Suppl 1: 151-6.

28. Carcao, M. D. The diagnosis and management of congenital hemophilia. Semin Thromb Hemost 2012; 38(7): 727-34.

29. Roosendaal, G., Jansen, N. W., Schutgens, R., Lafeber, F. P. Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2008; 14 Suppl 6: 4-10.

30. Wen, F. Q., Jabbar, A. A., Chen, Y. X., Kazarian, T., Patel, D. A. et al. c-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: in vitro studies of the effects of iron and ceramide. Blood 2002; 100(3): 912-6.

31. Acharya, S. S., Kaplan, R. N., Macdonald, D., Fabiyi, O. T., DiMichele, D. et al. Neoangiogenesis contributes to the development of hemophilic synovitis. Blood 2011; 117(8): 2484-93.

32. van Vulpen, L. F. D., Mastbergen, S. C., Lafeber, F., Schutgens, R. E. G. Differential effects of bleeds on the development of arthropathy - basic and applied issues. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(4): 521-527.

33. Oldenburg, J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. Blood 2015; 125(13): 2038-44.

34. Aledort, L., Mannucci, P. M., Schramm, W., Tarantino, M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. Blood Transfus 2019; 17(6): 479-486.

35. Di Natali, G., Carlisi, E., Marin, L., Lisi, C. [Evaluation of quality of life and arthropathy in the adult haemophilic patient]. G Ital Med Lav Ergon 2021; 43(2): 156-166.

36. Gualtierotti, R., Solimeno, L. P., Peyvandi, F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2021; 19(9): 2112-2121.

37. Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D. P., Mancuso, M. E., Stephensen, D. et al. Haemophilia. Nat Rev Dis Primers 2021; 7(1): 45.

38. De Cristofaro, R., Franchini, M. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. Blood Transfus 2019; 17(5): 334-335.

39. Oldenburg, J., Dolan, G., Lemm, G. Haemophilia care then, now and in the future. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2009; 15 Suppl 1: 2-7.

40. Konkle, B. A., Huston, H., Nakaya Fletcher, S. Hemophilia A. In: Adam, M. P., Mirzaa, G. M., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Gripp, K. W., Amemiya, A., editors.: GeneReviews((R)). Seattle (WA). 1993.

41. Kulkarni, R., Soucie, J. M., Lusher, J., Presley, R., Shapiro, A. et al. Sites of initial bleeding episodes, mode of delivery and age of diagnosis in babies with haemophilia diagnosed before the age of 2 years: a report from The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Universal Data Collection (UDC) project. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2009; 15(6): 1281-90.

42. Tallen, G., Tallen, G. Hämophilie A und B (kinderblutkrankheiten.de; Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen). URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/erkrankungen/gerinnungsstoerungen/haemophilie/diagnostik/praenataldiagnostik/, [Aufgerufen am: 10.03.2020]. 2014

43. Gouw, S. C., van den Berg, H. M., Oldenburg, J., Astermark, J., de Groot, P. G. et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. Blood 2012; 119(12): 2922-34.

44. Lakich, D., Kazazian, H. H., Jr., Antonarakis, S. E., Gitschier, J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. Nat Genet 1993; 5(3): 236-41.

45. Bagnall, R. D., Waseem, N., Green, P. M., Giannelli, F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. Blood 2002; 99(1): 168-74.

46. Schwaab, R.,· S. Rost, ·J. Schröder, · C.R. Müller-Reible, J. Oldenburg, Genetik und Klinik der Hämophilie A und B. URL: https://medgenetik.de/de/2008/2008_2_190_Schwaab.pdf, [Aufgerufen am: 25.08.2022]. 2008

47. Valentino, L. A., Mamonov, V., Hellmann, A., Quon, D. V., Chybicka, A. et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2012; 10(3): 359-67.

48. Mahdi, A. J., Obaji, S. G., Collins, P. W. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. Br J Haematol 2015; 169(6): 768-76.

49. Ostergaard, H., Bjelke, J. R., Hansen, L., Petersen, L. C., Pedersen, A. A. et al. Prolonged half-life and preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation peptide. Blood 2011; 118(8): 2333-41.

50. Collins, P. W., Young, G., Knobe, K., Karim, F. A., Angchaisuksiri, P. et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. Blood 2014; 124(26): 3880-6.

51. Martinowitz, U., Lissitchkov, T., Lubetsky, A., Jotov, G., Barazani-Brutman, T. et al. Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2015; 21(6): 784-90.

52. Mahlangu, J., Powell, J. S., Ragni, M. V., Chowdary, P., Josephson, N. C. et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood 2014; 123(3): 317-25.

53. 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.

54. Peyvandi, F., Garagiola, I., Seregni, S. Future of coagulation factor replacement therapy. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2013; 11 Suppl 1: 84-98.

55. Garagiola, I., Palla, R., Peyvandi, F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a. Thromb Res 2018; 168: 20-27.

56. 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.

57. Roche Pharma AG, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Emicizumab. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 29.07.2022]. 2018

58. Giangrande, P. L. F., Hermans, C., O'Mahony, B., de Kleijn, P., Bedford, M. et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. Orphanet J Rare Dis 2018; 13(1): 66.

59. Oldenburg, J., Mahlangu, J. N., Kim, B., Schmitt, C., Callaghan, M. U. et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377(9): 809-818.

60. Brackmann, H. H., Oldenburg, J., Schwaab, R. Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors--twenty years' 'bonn protocol'. Vox Sang 1996; 70 Suppl 1: 30-5.

61. Mahlangu, J., Oldenburg, J., Paz-Priel, I., Negrier, C., Niggli, M. et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med 2018; 379(9): 811-822.

62. Miesbach, W., Schwable, J., Muller, M. M., Seifried, E. Hämophilie A. Arzneimitteltherapie 2020; 38(01): 10-9.

63. Roche Pharma AG Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Emicizumab als Routineprophylaxe bei schwerer Hämophilie A, Modul 2 URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2989/2019-03-15_Modul2_Emicizumab.pdf, [Aufgerufen am: 22.08.2022]. 2019

64. 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.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2019-B-321[Aufgerufen am: 13.01.2022]. 2020

66. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper) vom 05.09.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-449/2019-09-05_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-426.pdf, [Aufgerufen am: 24.04.2022]. 2019

67. 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

68. Melchiorre, D., Manetti, M., Matucci-Cerinic, M. Pathophysiology of Hemophilic Arthropathy. J Clin Med 2017; 6(7).

69. Roosendaal, G., Lafeber, F. P. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2006; 12 Suppl 3: 117-21.

70. Loomans, J. I., Eckhardt, C. L., Reitter-Pfoertner, S. E., Holmstrom, M., van Gorkom, B. L. et al. Mortality caused by intracranial bleeding in non-severe hemophilia A patients. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2017; 15(6): 1115-1122.

71. Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S. et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2013; 19(1): e1-47.

72. Lambert, T., Benson, G., Dolan, G., Hermans, C., Jiménez-Yuste, V. et al. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. Therapeutic advances in hematology 2018; 9(9): 295-308.

73. Sun, J., Zhou, X., Hu, N. Factor VIII replacement prophylaxis in patients with hemophilia A transitioning to adults: a systematic literature review. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 287.

74. Berntorp, E., Dolan, G., Hay, C., Linari, S., Santagostino, E. et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(1): 105-114.

75. Kruse-Jarres, R., Oldenburg, J., Santagostino, E., Shima, M., Kempton, C. L. et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2019; 25(2): 213-220.

76. Kenet, G., Chen, Y. C., Lowe, G., Percy, C., Tran, H. et al. Real-World Rates of Bleeding, Factor VIII Use, and Quality of Life in Individuals with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis in a Prospective, Noninterventional Study. J Clin Med 2021; 10(24).

77. , Camp C, H. C., Hinds D, Hawley S, Reddy D, Newman V, Goodman E. . Comparability of bleeding outcomes by prophylactic FVIII replacement intensity: A post-hoc analysis of a non-interventional study of men with severe hemophilia A [abstract]. URL: https://abstracts.isth.org/abstract/comparability-of-bleeding-outcomes-by-prophylactic-fviii-replacement-intensity-a-post-hoc-analysis-of-a-non-interventional-study-of-men-with-severe-hemophilia-a/, [Aufgerufen am: 05.09.2022]. 2022

78. BioMarin International Inc. A 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 (Study 270-201). Clinical Study Report (CSR) Interimsanalyse, Datenschnitt vom 29.03.2021, Report vom 21.01.2022.

79. Khawaji, M., Astermark, J., Berntorp, E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. Eur J Haematol 2012; 88(4): 329-35.

80. Ljung, R. Aspects of prophylactic treatment of hemophilia. Thromb J 2016; 14(Suppl 1): 30.

81. Soucie, J. M., Cianfrini, C., Janco, R. L., Kulkarni, R., Hambleton, J. et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. Blood 2004; 103(7): 2467-73.

82. Batt, K., Gao, W., Ayyagari, R., Deschaseaux, C., Vashi, P. B. et al. Matching-adjusted indirect comparisons of annualized bleeding rate and utilization of BAY 94-9027 versus three recombinant factor VIII agents for prophylaxis in patients with severe hemophilia A. J Blood Med 2019; 10: 147-159.

83. Keipert, C., Muller-Olling, M., Gauly, F., Arras-Reiter, C., Hilger, A. Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients. Clin Transl Sci 2020; 13(6): 1127-1136.

84. Pipe, S. W. New therapies for hemophilia. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2016; 2016(1): 650-656.

85. Khair, K., Mazzucconi, M. G., Parra, R., Santagostino, E., Tsakiris, D. A. et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2018; 24(1): 85-96.

86. Lissitchkov, T., Hampton, K., von Depka, M., Hay, C., Rangarajan, S. et al. Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (human-cl rhFVIII; Nuwiq(®)) in adults with severe haemophilia A: efficacy and safety. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(2): 225-231.

87. Saxena, K., Lalezari, S., Oldenburg, J., Tseneklidou-Stoeter, D., Beckmann, H. et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(5): 706-12.

88. Kavakli, K., Yang, R., Rusen, L., Beckmann, H., Tseneklidou-Stoeter, D. et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2015; 13(3): 360-9.

89. Mahlangu, J., Kuliczkowski, K., Karim, F. A., Stasyshyn, O., Kosinova, M. V. et al. Efficacy and safety of rVIII-SingleChain: results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood 2016; 128(5): 630-7.

90. Chowdary, P., Mullins, E. S., Konkle, B. A., McGuinn, C., Park, Y. S. et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2020; 26(4): e168-e178.

91. Konkle, B. A., Stasyshyn, O., Chowdary, P., Bevan, D. H., Mant, T. et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood 2015; 126(9): 1078-85.

92. Klamroth, R., Windyga, J., Radulescu, V., Collins, P. W., Stasyshyn, O. et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. Blood 2021; 137(13): 1818-1827.

93. Nolan, B., Mahlangu, J., Perry, D., Young, G., Liesner, R. et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) in subjects with haemophilia

A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(1): 72-80.

94. Reding, M. T., Ng, H. J., Poulsen, L. H., Eyster, M. E., Pabinger, I. et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2017; 15(3): 411-419.

95. Giangrande, P., Andreeva, T., Chowdary, P., Ehrenforth, S., Hanabusa, H. et al. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. Thromb Haemost 2017; 117(2): 252-261.

96. Curry, N., Albayrak, C., Escobar, M., Andre Holme, P., Kearney, S. et al. Once-weekly prophylaxis with glycoPEGylated recombinant factor VIII (N8-GP) in severe haemophilia A: Safety and efficacy results from pathfinder 2 (randomized phase III trial). Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2019; 25(3): 373-381.

97. Collins, P. W., Obaji, S. G., Roberts, H., Gorsani, D., Rayment, R. Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: Who should receive prophylaxis and what is the target trough level? Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021; 27(2): 192-198.

98. Berntorp, E., Hermans, C., Solms, A., Poulsen, L., Mancuso, M. E. Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. Blood reviews 2021; 50: 100852.

99. Collins, P. W., Blanchette, V. S., Fischer, K., Björkman, S., Oh, M. et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2009; 7(3): 413-20.

100. Hazendonk, H., van Moort, I., Mathot, R. A. A., Fijnvandraat, K., Leebeek, F. W. G. et al. Setting the stage for individualized therapy in hemophilia: What role can pharmacokinetics play? Blood reviews 2018; 32(4): 265-271.

101. Iorio, A., Edginton, A. N., Blanchette, V., Blatny, J., Boban, A. et al. Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. Res Pract Thromb Haemost 2018; 2(3): 535-548.

102. 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.

103. Valentino, L. A., Pipe, S. W., Collins, P. W., Blanchette, V. S., Berntorp, E. et al. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(4): 514-20.

104. Ahnstrom, J., Berntorp, E., Lindvall, K., Bjorkman, S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2004; 10(6): 689-97.

105. Berntorp, E., Spotts, G., Patrone, L., Ewenstein, B. M. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. Biologics 2014; 8: 115-27.

106. Peyvandi, F., Berger, K., Seitz, R., Hilger, A., Hecquet, M. 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.

107. Berntorp, E., Negrier, C., Gozzi, P., Blaas, P. M., Lethagen, S. Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIIIFc. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(3): 389-96.

108. EMA, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Octocog alfa. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/advate-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 10.08.2022]. 2004

109. 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. Thromb Haemost 2020; 120(5): 728-736.

110. Ozelo, M., Mahlangu, J., Giermasz, A., Leavitt, A., Laffan, M. et al. Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec Adeno-associated Virus Gene Transfer for Severe Hemophilia A: Results from the Phase 3 GENEr8-1 Trial. Res Pract Thromb Haemost 2021; 5(suppl 2).

111. Ozelo, M. C., Mahlangu, J., Pasi, K. J., Giermasz, A., Leavitt, A. D. et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. N Engl J Med 2022; 386(11): 1013-1025.

112. Pasi, K. J., Laffan, M., Rangarajan, S., Robinson, T. M., Mitchell, N. et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe

haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021; 27(6): 947-956.

113. 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). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2013; 11(6): 1119-27.

114. Tarantino, M. D., Collins, P. W., Hay, C. R., Shapiro, A. D., Gruppo, R. A. et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2004; 10(5): 428-37.

115. Witarto, B. S., Visuddho, V., Witarto, A. P., Sutanto, H., Wiratama, B. S. et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of rurioctocog alfa pegol for prophylactic treatment in previously treated patients with severe hemophilia A: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. F1000Research 2021; 10: 1049.

116. Den Uijl, I. E., Fischer, K., Van Der Bom, J. G., Grobbee, D. E., Rosendaal, F. R. et al. Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2009; 15(1): 83-90.

117. Den Uijl, I. E., Fischer, K., Van Der Bom, J. G., Grobbee, D. E., Rosendaal, F. R. et al. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2011; 17(1): 41-4.

118. Valentino, L. A. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2014; 20(5): 607-15.

119. Soucie, J. M., Monahan, P. E., Kulkarni, R., Konkle, B. A., Mazepa, M. A. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. Blood advances 2018; 2(16): 2136-2144.

120. Ahlberg, A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. Acta orthopaedica Scandinavica. Supplementum 1965: Suppl 77:3-132.

121. Wang, M., Recht, M., Iyer, N. N., Cooper, D. L., Soucie, J. M. Hemophilia without prophylaxis: Assessment of joint range of motion and factor activity. Res Pract Thromb Haemost 2020; 4(6): 1035-1045.

122. Giangrande, P. The Future of Hemophilia Treatment: Longer-Acting Factor Concentrates versus Gene Therapy. Semin Thromb Hemost 2016; 42(5): 513-7.

123. Krishnan, S., Vietri, J., Furlan, R., Duncan, N. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2015; 21(1): 64-70.

124. Duncan, N., Kronenberger, W., Krishnan, S., Shapiro, A. Adherence to prophylactic treatment in hemophilia as measured using the VERITAS-Pro and annual bleed rate (ABR) (Abstract PSY39). Value Health 2014; 17: A230.

125. Royal, S., Schramm, W., Berntorp, E., Giangrande, P., Gringeri, A. et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2002; 8(1): 44-50.

126. Tagliaferri, A., Rivolta, G. F., Iorio, A., Oliovecchio, E., Mancuso, M. E. et al. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2010; 16(3): 437-46.

127. O'Hara, J., Walsh, S., Camp, C., Mazza, G., Carroll, L. et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. Health Qual Life Outcomes 2018; 16(1): 84.

128. O'Hara, J., Martin, A. P., Nugent, D., Witkop, M., Buckner, T. W. et al. Evidence of a disability paradox in patient-reported outcomes in haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021; 27(2): 245-252.

129. Witkop, M., Neff, A., Buckner, T. W., Wang, M., Batt, K. et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(4): 556-565.

130. Pasi, J., Hermans, C., Hakimi, Z., Nazir, J., Aballea, S. et al. Improvement in pain-related quality of life in patients with hemophilia A treated with rFVIIIFc individualized prophylaxis:

post hoc analysis from the A-LONG study. Therapeutic advances in hematology 2022; 13: 20406207221079482.

131. Gringeri, A., Ewenstein, B., Reininger, A. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2014; 20(4): 459-63.

132. Steen Carlsson, K., Winding, B., Astermark, J., Baghaei, F., Brodin, E. et al. Pain, depression and anxiety in people with haemophilia from three Nordic countries: Cross-sectional survey data from the MIND study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2022; 28(4): 557-567.

133. Rodriguez-Merchan, E. C., Jimenez-Yuste, V., Aznar, J. A., Hedner, U., Knobe, K. et al. Joint protection in haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2011; 17 Suppl 2: 1-23.

134. Kuijlaars, I. A. R., Timmer, M. A., de Kleijn, P., Pisters, M. F., Fischer, K. Monitoring joint health in haemophilia: Factors associated with deterioration. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(6): 934-940.

135. Auerswald, G., Dolan, G., Duffy, A., Hermans, C., Jimenez-Yuste, V. et al. Pain and pain management in haemophilia. Blood Coagul Fibrinolysis 2016; 27(8): 845-854.

136. Buckner, T. W., Batt, K., Quon, D., Witkop, M., Recht, M. et al. Assessments of pain, functional impairment, anxiety, and depression in US adults with hemophilia across patient-reported outcome instruments in the Pain, Functional Impairment, and Quality of Life (P-FiQ) study. Eur J Haematol 2018; 100 Suppl 1: 5-13.

137. Holstein, K., Klamroth, R., Richards, M., Carvalho, M., Perez-Garrido, R. et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2012; 18(5): 743-52.

138. Kalnins, W., Schelle, G., Jost, K., Eberl, W., Tiede, A. Pain therapy in haemophilia in Germany. Patient survey (BESTH study). Hamostaseologie 2015; 35(2): 167-73.

139. Santoro, C., Di Minno, M. N. D., Corcione, A., Di Minno, G., Martinelli, M. et al. Improving assessment and management of pain in hemophilia: an Italian Delphi consensus statement. Blood reviews 2022; 51: 100885.

140. Di Minno, M. N., Ambrosino, P., Franchini, M., Coppola, A., Di Minno, G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: a systematic review of the literature. Semin Thromb Hemost 2013; 39(7): 723-31.

141. Riley, R. R., Witkop, M., Hellman, E., Akins, S. Assessment and management of pain in haemophilia patients. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2011; 17(6): 839-45.

142. Forsyth, A. L., Witkop, M., Lambing, A., Garrido, C., Dunn, S. et al. Associations of quality of life, pain, and self-reported arthritis with age, employment, bleed rate, and utilization of hemophilia treatment center and health care provider services: results in adults with hemophilia in the HERO study. Patient Prefer Adherence 2015; 9: 1549-60.

143. 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 : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021; 27(3): 398-407.

144. Witkop, M., Guelcher, C., Forsyth, A., Hawk, S., Curtis, R. et al. Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. Am J Hematol 2015; 90 Suppl 2: S3-10.

145. Burke, T., Ferri Grazzi, E., Shaikh, A., Hawes, C., Camp, C. et al. Exploring the Relationship between Condition Severity and Health-Related Quality of Life in Haemophilia A [abstract] Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4 (Suppl 1).

146. Grochtdreis, T., Dams, J., König, H. H., Konnopka, A. Health-related quality of life measured with the EQ-5D-5L: estimation of normative index values based on a representative German population sample and value set. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care 2019; 20(6): 933-944.

147. Henry, E. B., Barry, L. E., Hobbins, A. P., McClure, N. S., O'Neill, C. Estimation of an Instrument-Defined Minimally Important Difference in EQ-5D-5L Index Scores Based on Scoring Algorithms Derived Using the EQ-VT Version 2 Valuation Protocols. Value Health 2020; 23(7): 936-944.

148. Carroll, L., Benson, G., Lambert, J., Benmedjahed, K., Zak, M. et al. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. Patient Prefer Adherence 2019; 13: 941-957.

149. Nacca, C. R., Harris, A. P., Tuttle, J. R. Hemophilic Arthropathy. Orthopedics 2017; 40(6): e940-e946.

150. Pasta, G., Annunziata, S., Polizzi, A., Caliogna, L., Jannelli, E. et al. The Progression of Hemophilic Arthropathy: The Role of Biomarkers. Int J Mol Sci 2020; 21(19).

151. Soucie, J. M., Grosse, S. D., Siddiqi, A. E., Byams, V., Thierry, J. et al. The effects of joint disease, inhibitors and other complications on health-related quality of life among males with severe haemophilia A in the United States. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(4): e287-e293.

152. Osooli, M., Steen Carlsson, K., Baghaei, F., Holmstrom, M., Rauchensteiner, S. et al. The association between health utility and joint status among people with severe haemophilia A: findings from the KAPPA register. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(3): e180-e187.

153. Skinner, M. A.-O., Négrier, C. A.-O. X., Paz-Priel, I., Chebon, S., Jiménez-Yuste, V. A.-O. et al. The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies2021(1365-2516 (Electronic)).

154. Kennedy, M., O'Gorman, P., Monaghan, A., Lavin, M., O'Mahony, B. et al. A systematic review of physical activity in people with haemophilia and its relationship with bleeding phenotype and treatment regimen. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021; 27(4): 544-562.

155. Nugent D, O'Hara J, LeCleir G, Skinner M., Abdi, A. E., C; Coppens, M. et al. . Physical activity in persons with hemophilia (PwH) from France (FR), Italy (ITA), and United States (US) from the hemactive patient survey. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hae.13666, [Aufgerufen am: 17.12.2021]. 2019

156. von Mackensen, S., Harrington, C., Tuddenham, E., Littley, A., Will, A. et al. The impact of sport on health status, psychological well-being and physical performance of adults with haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(4): 521-30.

157. von Mackensen, S. Quality of life and sports activities in patients with haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2007; 13 Suppl 2: 38-43.

158. Biasoli, C., Baldacci, E., Coppola, A., De Cristofaro, R., Di Minno, M. N. D. et al. Promoting physical activity in people with haemophilia: the MEMO (Movement for persons with haEMOphilia) expert consensus project. Blood Transfus 2022; 20(1): 66-77.

159. Krumb, E., Hermans, C. Living with a "hemophilia-free mind" - The new ambition of hemophilia care? Res Pract Thromb Haemost 2021; 5(5): e12567.

160. Oladapo, A. O., Epstein, J. D., Williams, E., Ito, D., Gringeri, A. et al. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2015; 21(5): e344-58.

161. Bago, M., Butkovic, A., Faganel Kotnik, B., Prga, I., Bacic Vrca, V. et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Haemophilia and Its Association with Depressive Symptoms: A Study in Croatia and Slovenia. Psychiatr Danub 2021; 33(3): 334-341.

162. Delgado-Flores, C. J., Garcia-Gomero, D., Salvador-Salvador, S., Montes-Alvis, J., Herrera-Cunti, C. et al. Effects of replacement therapies with clotting factors in patients with hemophilia: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022; 17(1): e0262273.

163. De Moerloose, P., Urbancik, W., Van Den Berg, H. M., Richards, M. A survey of adherence to haemophilia therapy in six European countries: results and recommendations. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2008; 14(5): 931-8.

164. Stoffman, J., Andersson, N. G., Branchford, B., Batt, K., D'Oiron, R. et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. Hematology 2019; 24(1): 39-48.

165. Schrijvers, L. H., Beijlevelt-van der Zande, M., Peters, M., Lock, J., Cnossen, M. H. et al. Adherence to prophylaxis and bleeding outcome in haemophilia: a multicentre study. Br J Haematol 2016; 174(3): 454-60.

166. Bago, M., Butkovic, A., Preloznik Zupan, I., Faganel Kotnik, B., Prga, I. et al. Association between reported medication adherence and health-related quality of life in adult patients with haemophilia. Int J Clin Pharm 2021; 43(6): 1500-1507.

167. Geraghty, S., Dunkley, T., Harrington, C., Lindvall, K., Maahs, J. et al. Practice patterns in haemophilia A therapy -- global progress towards optimal care. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2006; 12(1): 75-81.

168. du Treil, S., Rice, J., Leissinger, C. A. Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2007; 13(5): 493-501.

169. Stonebraker, J. S., Bolton-Maggs, P. H. B., Brooker, M., Evatt, B., Iorio, A. et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2020; 26(4): 591-600.

170. Cavazza, M., Kodra, Y., Armeni, P., De Santis, M., Lopez-Bastida, J. et al. Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care 2016; 17 Suppl 1: 53-65.

171. Wiley, R. E., Khoury, C. P., Snihur, A. W. K., Williams, M., Page, D. et al. From the voices of people with haemophilia A and their caregivers: Challenges with current treatment, their impact on quality of life and desired improvements in future therapies. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2019; 25(3): 433-440.

172. Bogatzki, S., Hämophilie und Lebensqualität. Themenbote Medizin. URL: https://www.ztg-nrw.de/wp-content/uploads/2018/10/Themenbote-Hämophilie-und-Lebensqualität-das-funktioniert_final.pdf, [Aufgerufen am: 31.08.2022]. 2018

173. Henrard, S., Devleesschauwer, B., Beutels, P., Callens, M., De Smet, F. et al. The health and economic burden of haemophilia in Belgium: a rare, expensive and challenging disease. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 39.

174. Cassis, F. R., Querol, F., Forsyth, A., Iorio, A., Board, H. I. A. Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2012; 18(3): e101-14.

175. Di Minno, G., Santagostino, E., Morfini, M., Ettorre, C., Cultrera, D. et al. Patient satisfaction and acceptability of an on-demand and on-prophylaxis device for factor VIII delivery in patients with hemophilia A. Patient Prefer Adherence 2019; 13: 233-240.

176. Steen Carlsson, K., Andersson, E., Berntorp, E. Preference-based valuation of treatment attributes in haemophilia A using web survey. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(6): 894-903.

177. Tischer, B., Marino, R., Napolitano, M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. Patient Prefer Adherence 2018; 12: 431-441.

178. Pedra, G., Christoffersen, P., Khair, K., Lee, X. Y., O'Hara, S. et al. The impact of factor infusion frequency on health-related quality of life in people with haemophilia. The Journal of Haemophilia Practice 2020; 7(1): 102-109.

179. Peyvandi, F., Lillicrap, D., Mahlangu, J., McLintock, C., Pasi, K. J. et al. Hemophilia gene therapy knowledge and perceptions: Results of an international survey. Res Pract Thromb Haemost 2020; 4(4): 644-651.

180. von Mackensen, S., Kalnins, W., Krucker, J., Weiss, J., Miesbach, W. et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(4): 566-574.

181. Wells, J. R., Gater, A., Marshall, C., Tritton, T., Vashi, P. et al. Exploring the Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: Exit Interviews with Patients Participating in BAY 94-9027 Extension Studies (PROTECT VIII). The patient 2019; 12(6): 611-619.

182. Khair, K., Pollard, D., Harrison, C., Hook, S., O'Driscoll, M. et al. HOw Patients view Extended half-life products: Impressions from real-world experience (The HOPE study). Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2019; 25(5): 814-820.

183. van Overbeeke, E. A.-O., Michelsen, S., Hauber, B., Peerlinck, K., Hermans, C. A.-O. et al. Patient perspectives regarding gene therapy in haemophilia: Interviews from the PAVING study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021(1365-2516 (Electronic)).

184. van Overbeeke, E., Hauber, B., Michelsen, S., Peerlinck, K., Lambert, C. et al. Patient preferences for gene therapy in haemophilia: Results from the PAVING threshold technique survey. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021; 27(6): 957-966.

185. Witkop, M., Morgan, G., O'Hara, J., Recht, M., Buckner, T. W. et al. Patient preferences and priorities for haemophilia gene therapy in the US: A discrete choice experiment. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2021; 27(5): 769-782.

186. Yeoh, Z. H., Furmedge, J., Ekert, J., Crameri, J., Curtis, N. et al. Central venous access device-related infections in patients with haemophilia. J Paediatr Child Health 2013; 49(3): 242-5.

187. Petrini, P., Valentino, L. A., Gringeri, A., Re, W. M., Ewenstein, B. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. Expert Rev Hematol 2015; 8(2): 237-46.

188. Escobar, M. A., Leissinger, C., Young, G. Hemophilia A: Strategies for Improving Long-Term Holistic Management, Adherence, and Quality of Life. J Adv Pract Oncol 2022; 13(Suppl 3): 7-20.

189. BioMarin International Ltd, Durability of effect summary [Aufgerufen am: 06.09.2022]. 2022

190. Paul-Ehrlich-Institut, Deutsches Hämophilie Register (DHR)[Aufgerufen am: 25.08.2022]. 2019

191. Livnat, T., Barg, A. A., Levy-Mendelovich, S., Kenet, G. Rare bleeding disorders-old diseases in the era of novel options for therapy. Blood Cells Mol Dis 2017; 67: 63-68.

192. Statistisches Bundesamt, Lebendgeborene: Deutschland, Monate, Geschlecht. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=Ergebnis&levelid=1575886176916&acceptscookies=false, [Aufgerufen am: 25.08.2022]. 2019

193. Young, G. New challenges in hemophilia: long-term outcomes and complications. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2012; 2012: 362-8.

194. 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.

195. Hassan, S., Monahan, R. C., Mauser-Bunschoten, E. P., van Vulpen, L. F. D., Eikenboom, J. et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2021; 19(3): 645-653.

196. Hay, C. R. M., Nissen, F., Pipe, S. W. Mortality in congenital hemophilia A - a systematic literature review. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2021; 19 Suppl 1: 6-20.

197. Hesse, J., Haschberger, B., Heiden, M., Seitz, R., Schramm, W. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister. Hämostaseologie 2013; 33 (Suppl 1): S15-S21.

198. World Federation of Hemophilia, Carriers and women with hemophilia URL: https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1471.pdf, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2012

199. Mahn, R., Schilling, K., Klamroth, R., Kentouche, K., Aumann, V. et al. Development of Haemophilia Treatment in the Eastern Part of Germany over the Last Decade in the Kompetenznetz Hämorrhagische Diathese Ost (KHDO). Hamostaseologie 2020; 40(1): 119-127.

200. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Lonoctocog alfa vom: 20. Juli 2017. URL: https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2017&edition=BAnz+AT+08.08.2017, [Aufgerufen am: 23.08.2022]. 2017

201. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Efmoroctocog alfa vom: 16. Juni 2016. URL: https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?1&year=2016&edition=BAnz+AT+12.07.2016, [Aufgerufen am: 23.08.2022]. 2016

202. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Turoctocog alfa vom: 3. Juli 2014. URL: https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?2&year=2014&edition=BAnz+AT+06.08.2014, [Aufgerufen am: 23.08.2022]. 2014

203. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Turoctocog alfa pegol vom: 6. Februar 2020. URL: https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?3&year=2020&edition=BAnz+AT+24.03.2020, [Aufgerufen am: 23.08.2022]. 2020

204. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juli 2021). URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf, [Aufgerufen am: 03.08.2022]. 2021

205. Bundesversicherungsamt, Risikogruppenanteile - Grundlagenbeschei IV 2021. URL: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.bundesamtsozialesicherung.de%2Ffileadmin%2Fredaktion%2FRisikostrukturausgleich%2FInfo-Dateien%2520und%2520Auswertungen%2FRisikogruppenanteile%2F20220331_Risikogruppenanteile_GLB_IV_2021.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK, [Aufgerufen am: 03.08.2022]. 2022

206. Budde, U., Das unerkannte von Willebrand Syndrom. URL: https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/von-willebrand-syndrom/DasunerkanntevonWillebrandSyndromU.Budde.pdf, [Aufgerufen am: 29.08.2022]. 2006

207. Destatis - Statistisches Bundesamt, Bevölkerung und Erwerbstätigkeit - Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. URL: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.destatis.de%2FDE%2FThemen%2FGesellschaft-Umwelt%2FBevoelkerung%2FBevoelkerungsstand%2FPublikationen%2FDownloads-Bevoelkerungsstand%2Fbevoelkerungsfortschreibung-2010130207005.xlsx%3F__blob%3DpublicationFile&wdOrigin=BROWSELINK, [Aufgerufen am: 23.08.2022]. 2021

208. Astermark, J., Altisent, C., Batorova, A., Diniz, M. J., Gringeri, A. et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2010; 16(5): 747-66.

209. Wight, J., Paisley, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2003; 9(4): 418-35.

210. Gomez, K., Klamroth, R., Mahlangu, J., Mancuso, M. E., Mingot, M. E. et al. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. Blood Transfus 2014; 12 Suppl 1: s319-29.

211. Bray, G. L., Gomperts, E. D., Courter, S., Gruppo, R., Gordon, E. M. et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. Blood 1994; 83(9): 2428-35.

212. Hay, C. R., Baglin, T. P., Collins, P. W., Hill, F. G., Keeling, D. M. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). Br J Haematol 2000; 111(1): 78-90.

213. Lusher, J. M., Arkin, S., Abildgaard, C. F., Schwartz, R. S. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. N Engl J Med 1993; 328(7): 453-9.

214. Hemophilia Federation of America, Inhibitors. URL: https://www.hemophiliafed.org/home/understanding-bleeding-disorders/complications/inhibitors/, [Aufgerufen am: 23.08.2022]. 2022

215. 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.

216. Iorio, A., Halimeh, S., Holzhauer, S., Goldenberg, N., Marchesini, E. et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2010; 8(6): 1256-65.

217. Walsh, C. E., Soucie, J. M., Miller, C. H., United States Hemophilia Treatment Center, N. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. Am J Hematol 2015; 90(5): 400-5.

218. Zhubi, B., Mekaj, Y., Baruti, Z., Bunjaku, I., Belegu, M. Transfusion-transmitted infections in haemophilia patients. Bosn J Basic Med Sci 2009; 9(4): 271-7.

219. Mazepa, M. A., Monahan, P. E., Baker, J. R., Riske, B. K., Soucie, J. M. et al. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. Blood 2016; 127(24): 3073-81.

220. Hofmann, W. P., Buggisch, P., Schubert, L., Dikopoulos, N., Schwenzer, J. et al. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. JHEP Rep 2020; 2(6): 100168.

221. Roeb, E., Canbay, A., Bantel, H., Bojunga, J., de Laffolie, J. et al. Leitlinie der aktualisierten S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft

für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS2022; AWMF-Registernummer: 021 – 025.

222. Gines, P., Castera, L., Lammert, F., Graupera, I., Serra-Burriel, M. et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. Hepatology 2022; 75(1): 219-228.

223. Estes, C., Anstee, Q. M., Arias-Loste, M. T., Bantel, H., Bellentani, S. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. J Hepatol 2018; 69(4): 896-904.

224. Stanford, S., Pink, R., Creagh, D., Clark, A., Lowe, G. et al. Adenovirus-associated antibodies in UK cohort of hemophilia patients: A seroprevalence study of the presence of adenovirus-associated virus vector-serotypes AAV5 and AAV8 neutralizing activity and antibodies in patients with hemophilia A. Res Pract Thromb Haemost 2019; 3(2): 261-267.

225. Boutin, S., Monteilhet, V., Veron, P., Leborgne, C., Benveniste, O. et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors. Hum Gene Ther 2010; 21(6): 704-12.

226. Kruzik, A., Fetahagic, D., Hartlieb, B., Dorn, S., Koppensteiner, H. et al. Prevalence of Anti-Adeno-Associated Virus Immune Responses in International Cohorts of Healthy Donors. Mol Ther Methods Clin Dev 2019; 14: 126-133.

227. 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.

228. BioMarin International Ltd., Berechnung der Prävalenz [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2022

229. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html, [Aufgerufen am: 03.08.2022]. 2022

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	einmalige Infusion	1	1
AAV5: Adeno-assoziierter Virus 5 *Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Valoctocogen Roxaparvovec

Die Angaben in Tabelle 3-17 basieren auf der Fachinformation von Valoctocogen Roxaparvovec [1]. Vor der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec muss die Abwesenheit von Antikörpern gegen AAV5 mit einem entsprechend validierten Test nachgewiesen werden. Ein AAV5 companion diagnostic Test (AAV5 DetectCDx™) wurde von ARUP Laboratories (ARUP Laboratories, 500 Chipeta Way, Salt Lake City, UT 84108) entwickelt, der die CE-Kennzeichnung am 20.01.2022 erhielt. Die AAV5 DetectCDx™-Tests werden in Europa von Medicover IMD Labor in Berlin, Deutschland durchgeführt [2]. Der Sponsor (BioMarin) übernimmt die Kosten für den AAV5 DetectCDx™-Test.

Valoctocogen Roxaparvovec wird als intravenöse Einzelinfusion verabreicht und die empfohlene Dosis beträgt 6 x 10^{13} Vektorgenome pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung

(siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Einmalig als intravenöse Infusion	1 Tag
AAV5: Adeno-assoziierter Virus 5 *Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.*			

Bei Valoctocogen Roxaparvovec handelt es sich um eine Gentherapie, die einmalig als intravenöse Infusion appliziert wird.

Valoctocogen Roxaparvovec ist eine Gentherapie, die einmalig als intravenöse Infusion verabreicht wird, wobei Nachbeobachtungsdaten für bis zu ≥6 Jahre bei sieben Teilnehmern, die 6E13 vg/kg erhielten, und ≥5 Jahre bei sechs Teilnehmern, die 4E13 vg/kg erhielten, in Studie 270-201 und ≥2 Jahre in Studie 270-301 (n=134) vorliegen. In Studie 270-201 sind alle Teilnehmer frei von Prophylaxe, und sechs (von n=134, <5%) Teilnehmer in Studie 270-301 sind in der Woche 58-165 nach dem Gentransfer zur Prophylaxe zurückgekehrt.

Modellberechnungen zufolge beträgt die mittlere Wirkdauer (d. h. die mittlere Zeit bis zur Rückkehr zur Prophylaxe) der Therapie ca. 16 Jahre [3]. Dies basiert auf zwei Modellen, die unter Verwendung von Beobachtungsdaten aus dem klinischen Studienprogramm BMN 270 entwickelt wurden:

1. einem PK-Modell und

2. einer Überlebensanalyse der Zeit bis zur Rückkehr zur Prophylaxe nach Absinken des FVIII-Spiegels <5 IE/dl (Chromogenic-Substrate-Assay, CSA) [3]

Die Modelle werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben:

In Beantwortung der D120- und D150-Fragen der EMA entwickelte BioMarin ein quantitatives PK-Modell – unter Verwendung eines Ansatzes mit linearen gemischten Effekten (LME) –, um

Populations- und individuelle Schätzungen der Halbwertszeit der FVIII-Aktivität zu erhalten, die mit dem CSA gemessen wurden, um die mittleren und medianen FVIII-Aktivitätswerte über die Beobachtungsdaten der Studie 270-301 hinaus zu extrapolieren. Individuelle Anpassungen wurden verwendet, um individuelle FVIII-Aktivitäten bis zum Jahr 5 unter Verwendung des Random-Effects-LME-Modells zu extrapolieren; die resultierenden mittleren und medianen FVIII-Aktivitätswerte deuten auf eine langfristige Beständigkeit des Ansprechens und der hämostatischen Wirksamkeit für die Mehrheit der Probanden bis zum Jahr 5 hin und sind in Tabelle 3-19 dargestellt

Tabelle 3-19: Extrapolierte FVIII-Aktivität (CSA) für Probanden der Studie 270-301 (6E13 vg/kg)

Besuch	**FVIII-Aktivität (CSA) (IE/dl)**		
	Mittelwert (SD) **95% KI**	**Median (min, max)** **IQR**	**Nr. (%)** **Probanden <5 IE/dl**
Woche 104	22,3 (29,7) 17,1, 27,4	11,1 (BLQ, 171) 5,93, 26,7	30 (22,9)
Woche 156	16,9 (25,0) 12,6, 21,3	8,92 (BLQ, 156) 4,25, 18,9	40 (30,5)
Woche 208	13,6 (22,4) 9,74, 17,5	7,19 (BLQ, 143) BLQ, 14,6	54 (41,2)
Woche 260	11,8 (21,0) 8,20, 15,5	5,71 (BLQ, 131) BLQ, 11,6	63 (48,1)

BLQ: unterhalb des Quantifizierungsniveaus; CSA: Chromogenic-Substrat-Assay; IQR: Interquartilsabstand; IE: Internationale Einheiten; SD: Standardabweichung

Das Random-Effects-LME-Modell wurde nicht auf den Zeitpunkt ausgedehnt, um zu zeigen, wann der mittlere FVIII-Aktivitätswert unter <5 IE/dl (CSA) fallen würde; jedoch deuten die Ergebnisse darauf hin, dass der Median voraussichtlich in den Jahren 5 und 6 auf <5 IE/dl fallen wird (siehe Tabelle 3-19). Das LME-Modell mit festem Effekt deutet darauf hin, dass der mittlere FVIII-Aktivitätswert 7,1 Jahre nach der Verabreichung voraussichtlich auf <5 IE/dl sinken wird.

Wie bereits erwähnt, sind alle Teilnehmer der Studie 270-201 weiterhin prophylaxefrei und sechs Teilnehmer (<5 %) der Studie 270-301 sind nach 6/5 Jahren bzw. ≥2 Jahren Follow-up zur kontinuierlichen Prophylaxe zurückgekehrt. Vor der Rückkehr zur kontinuierlichen Prophylaxe wiesen alle sechs Teilnehmer der Studie 270-301 eine FVIII-Aktivität von <5 IE/dl (CSA) auf. Angesichts der relativ wenigen Fälle von Teilnehmern, die zur kontinuierlichen Prophylaxe zurückkehrten, die in den klinischen Studien des BMN 270 beobachtet wurden, wurde es daher als angemessen erachtet, die Population, die als gefährdet für die Wiederaufnahme der kontinuierlichen Prophylaxe angesehen wird, auf diejenigen mit einer FVIII-Aktivität <5 IE/dl (CSA) zu beschränken, was durch klinischen Angaben bestätigt wurde und mit den klinischen Leitlinien übereinstimmt.

Zur Abschätzung der Zeit bis zur Rückkehr zur kontinuierlichen Prophylaxe, nachdem der FVIII-Spiegel auf <5 IE/dl (CSA) gesunken war, wurde eine Überlebensanalyse für die Teilnehmer der Studien 270-201 und 270-301 durchgeführt, die zwei aufeinanderfolgende FVIII-Aktivitätswerte <5 IE/dl (CSA) aufwiesen, nachdem ihr FVIII-Spitzenwert während des Zeitraums der Wirksamkeitsbewertung in der jeweiligen Studie erreicht worden war (d. h. Woche 1 in Studie 270-201 und Woche 5 oder das spätere Ende der FVIII-Prophylaxe in Studie 270-301). Insgesamt wurden n=43 Patienten als unter Risiko stehend eingestuft. Bei diesen Patienten betrug die mittlere und mediane Zeit unter Risiko 48 bzw. 64 Wochen, die maximale Zeit unter Risiko 240 Wochen und die Gesamtexpositionsdauer 2.752 Wochen. Es wurden parametrische Überlebensmodelle für die Zeit vom Eintritt in die Analyse bis zum Ereignis geschätzt, um über den verfügbaren Zeithorizont hinaus zu extrapolieren (d. h. exponentiell, Weibull, log-logistisch, lognormal, Gompertz und verallgemeinertes Gamma), wobei das Akaike-Informationskriterium und das Bayes'sche Informationskriterium für jede Verteilung angegeben wurden.

Die am besten passende parametrische Extrapolation war das Exponentialmodell sowohl für das Akaike-Informationskriterium als auch für das Bayes-Informationskriterium, das eine mittlere und mediane Zeitspanne bis zur Rückkehr zur kontinuierlichen Prophylaxe nach einem Rückgang der FVIII-Aktivität auf <5 IE/dl von 8,8 bzw. 6,1 Jahren schätzte [3].

In Kombination deuten das PK-Modell (d. h. 7,1 Jahre) und die Überlebensanalyse (8,8 Jahre) darauf hin, dass die mittlere Zeit bis zur Rückkehr zur Prophylaxe nach Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec 15,9 Jahre beträgt [3]. Diese Analysen werden Anfang 2023 unter Verwendung des bevorstehenden Datenschnitts der Studie 270-301 (November 2022) aktualisiert.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	1 Tag	$6x10^{13}$ vg/kg (jede Durchstechflasche enthält 8 ml einer Lösung mit 2×10^{13} Vektorgenomen pro ml [16×10^{13} Vektorgenome pro 8 ml]) Ausgehend von einem durchschnitt-lichen Körpergewicht bei erwachsenen Männern von 85 kg fallen 32 Durchstech-flaschen an (aufgerundet von 31,78)	32 Durchstech-flaschen. Dies entspricht 512×10^{13} vg.
AAV5: Adeno-assoziierter Virus 5				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Valoctocogen Roxaparvovec

Die Angaben in Tabelle 3-20 basieren auf der Fachinformation von Valoctocogen Roxaparvovec. Die zu applizierende Menge von Valoctocogen Roxaparvovec ist abhängig vom Gewicht des Patienten und beträgt $6x10^{13}$ Vektorgenome pro Kilogramm (vg/kg) Körpergewicht. Jede Durchstechflasche Valoctocogen Roxaparvovec enthält 8 ml einer Lösung mit 2×10^{13} Vektorgenomen pro ml. Dies entspricht 16×10^{13} Vektorgenome pro 8 ml. Ausgehend von einem durchschnittlichen Körpergewicht eines erwachsenen Mannes von 85,2 kg werden 32 Durchstechflaschen Valoctocogen Roxaparvovec benötigt [4]. Zur

Berechnung der Anzahl an Durchstechflaschen wird das Körpergewicht mit 3 multipliziert und anschließend durch 8 dividiert [1].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	74.557,19 €	70.300,73 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Valoctocogen Roxaparvovec ist ein innovatives Arzneimittel und zählt zu den sogenannten Advanced Therapeutic Medicinal Products (ATMP). Es ist mit der Markteinführung unmittelbar erstattungsfähig.

Die Angaben in Tabelle 3-21 basieren auf den Informationen aus der LAUER-TAXE® (Stand 15. September 2022) [5]. Eine Durchstechflasche ROCTAVIAN® hat einen Herstellerabgabepreis (ApU) von 60.781,25 Euro. Unter Anwendung der Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung resultiert ein Apothekenverkaufspreis (AVP) von 74.557,19 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Herstellerrabatts gemäß § 130a Abs. 1 SGB V

in Höhe von 7 % auf den ApU und dem Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V [6, 7] ergeben sich Kosten für die GKV in Höhe von 70.300,73 Euro pro Durchstechflasche .

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Valoctocogen Roxaparvovec wird durch eine intravenöse Injektion verabreicht. Valoctocogen Roxaparvovec sollte in einer Umgebung, in der Personal und Ausrüstung sofort für die Behandlung von Infusionsreaktionen zur Verfügung stehen, verabreicht werden. Vor der Verabreichung der Gentherapie muss geklärt sein, dass in der Vorgeschichte des Patienten keine Inhibitoren (neutralisierende Antikörper) gegen Faktor-VIII vorliegen und dass keine Leberfibrose oder -zirrhose vorliegt. Zudem müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden und aktive oder chronische Infektionen ausgeschlossen werden. Patienten dürfen keine Antikörper gegen AAV5 aufweisen.

Sollte sich im Laufe der Behandlung eine kritische Erhöhung der Leberwerte zeigen, so muss darauf mit einer Immunsuppression durch Kortikosteroide, im Ausnahmefall durch andere Immunsuppressiva, reagiert werden [1].

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Laboruntersuchungen				
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Test auf AAV5	1	1
Baseline Messung				
		Leberfunktionstest ALT (GPT), EBM 32070	2	2
		Leberfunktionstest Albumin, EBM 32435	1	1
		Leberfunktionstest Gesamtprotein, EBM 32056	1	1
		Leberfunktionstest ALP, EBM 32068	1	1
		Leberfunktionstest AFP, EBM 32350	1	1
		Leberfunktionstest AST (GOT), EBM 32069	1	1
		Leberfunktionstest Bilirubin, EBM 32058	1	1
		Leberfunktionstest GGT, EBM 32071	1	1
		Leberfunktionstest LDH, EBM 32075	1	1
		Leberfunktionstest CPK, EBM 32074	1	1
		Bestimmung der Leukozytenzahl, EBM 32120	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		Untersuchung auf Fibrose	1	1
		Nachweis von HBc-Antikörpern EBM 32614	1	1
		Nachweis von HCV-Antikörpern EBM 32618	1	1
Monitoring nach Verabreichung (Jahr 1)				
		Monitoring ALT (GPT), EBM 32070	35 (die ersten 26 Wochen, anschließend im Durchschnitt alle 3 Wochen bis Woche 52)	35
		Monitoring AST (GOT) EBM 32069	35 (die ersten 26 Wochen, anschließend im Durchschnitt alle 3 Wochen bis Woche 52)	35
		Monitoring CPK, EBM 32074	35 (die ersten 26 Wochen, anschließend im Durchschnitt alle 3 Wochen bis Woche 52)	35
		Monitoring FVIII, EBM 32216	35 (die ersten 26 Wochen, anschließend im Durchschnitt alle 3 Wochen bis Woche 52)	35
		Monitoring Hemmkörper, EBM 32227	5 (die ersten 4 Wochen 1-mal pro Woche, anschließend 1-mal pro Jahr)	5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Monitoring Jahr 2				
		Monitoring ALT (GPT), EBM 32070	4 (alle 3 Monate)	4
		Monitoring AST (GOT) EBM 32069	4 (alle 3 Monate)	4
		Monitoring CPK, EBM 32074	4 (alle 3 Monate)	4
		Monitoring FVIII, EBM 32216	4 (alle 3 Monate)	4
		Hemmkörperbestimmung, EBM 32227	1 (alle 12 Monate)	1
Nach Jahr 2[a]				
		Monitoring ALT (GPT), EBM 32070	2-mal pro Jahr nach Jahr 2	2
		Monitoring AST (GOT) EBM 32069	2-mal pro Jahr nach Jahr 2	2
		Monitoring CPK, EBM 32074	2-mal pro Jahr nach Jahr 2	2
		Monitoring FVIII, EBM 32216	2-mal pro Jahr nach Jahr 2	2
		Hemmkörperbestimmung, EBM 32227	1-mal pro Jahr nach Jahr 2	1
Begleitmedikation				
		Gabe von Prednisolon (Startdosis von 60 mg), wenn die ALT-Werte um mehr als das 2-fache ansteigen; dann Reduktion auf 40 mg für 3 Wochen; 30 mg, 20 mg und 10 mg für jeweils 1 Woche	8 Wochen	8 Wochen

a: Berechnung pro Jahr

AAV5: Adeno-assoziierter Virus 5; AFP: Alpha-Fetoprotein; ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Alanintransaminase; CPK: Creatinkinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FVIII: Faktor VIII; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis-B-core; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDH: Lactat-Dehydrogenase

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformation soll vor der Verabreichung von ROCTAVIAN® 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. [1]. Dies bedeutet, dass vor der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec Leberfunktionstests durchgeführt werden müssen und die Patienten auf das Vorliegen einer Leberfibrose untersucht werden müssen. Für die Leberfunktionstests sind folgende GKV-Leistungen notwendig, i. A. Laborleistungen notwendig [8, 9]:

- Albumin (EBM-Ziffer: 32435)
- Gesamtprotein (EBM-Ziffer: 32056)
- ALP (alkalische Phosphatase) (EBM-Ziffer: 32068)
- ALT (Alanin-Transaminase) (EBM-Ziffer: 32070)
- AFP (Alpha-Fetoprotein) (EBM-Ziffer: 32350)
- AST (Aspartat-Alanintransaminase) (EBM-Ziffer: 32069)
- Gamma-Glutamyltransferase (GGT) (EBM-Ziffer: 32071)
- Bilirubin (EBM-Ziffer: 32058)
- Creatinkinase (CPK) (EBM-Ziffer 32074)
- Lactatdehydrogenase (LDH) (EBM-Ziffer: 32075)

Die Untersuchung der Leberfibrose stellt eine ärztliche Untersuchung dar, die mit der Versichertenpauschale der in Deutschland existierenden Vereinbarungen nach § 132i SGB V abgedeckt wird [6]. Sollte der Verdacht auf eine Leberfibrose oder -zirrhose bestehen, so müssen weitere bildgebende Verfahren oder eine Biopsie eingesetzt werden [8].

Testung auf das Vorhandensein von Antikörper gegen AAV5

Vor der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec muss die Abwesenheit von Antikörpern gegen AAV5 mit einem entsprechend validierten Test nachgewiesen werden. Ein AAV5 companion diagnostic Test (AAV5 DetectCDx™) wurde von ARUP Laboratories (ARUP Laboratories, 500 Chipeta Way, Salt Lake City, UT 84108) entwickelt, der die CE-Kennzeichnung am 20.01.2022 erhielt. Die AAV5 DetectCDx™-Tests werden in Europa von Medicover IMD Labor in Berlin, Deutschland durchgeführt [2]. Der Sponsor (BioMarin) übernimmt die Kosten für den AAV5 DetectCDx™-Test.

Untersuchung auf Infektionserkrankungen

Vor Beginn der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec muss der Patient auf Symptome einer aktiven Infektionskrankheit (wie akute Atemwegserkrankungen oder eine akute Hepatitis) oder unkontrollierten chronischen Infektionen (wie die chronisch aktive Hepatitis B) untersucht werden. Andernfalls könnte die Reaktion auf Valoctocogen Roxaparvovec beeinträchtigt sein, indem die Wirksamkeit verringert und/oder unerwünschte Reaktionen hervorgerufen werden. Bei akuten oder chronisch aktiven Infektionen muss die Behandlung so lange aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder unter Kontrolle ist [1].

Die Untersuchung auf Infektionserkrankungen ist ein Bestandteil der Vorbereitungen für die Injektion von Valoctocogen Roxaparvovec und umfasst in den meisten Fällen eine Blutuntersuchung (Leukozytenzahl, EBM-Ziffer 32120) [9].

Überwachung von Leberfunktion und Faktor VIII

Nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec müssen die Leberwerte und die FVIII-Aktivität engmaschig kontrolliert werden. In den 26 Wochen nach Verabreichung sollen wöchentliche Kontrolluntersuchungen vorgenommen werden. Dabei sollen primär der ALT-Wert und die FVIII-Aktivität gemessen werden. Zusätzlich zum ALT sollen AST und CPK erhoben werden, um alternative Gründe einer ALT-Erhöhung ausschließen zu können.

Nach den ersten 26 Wochen bis zum Ende des ersten Jahres (Woche 52) wird das Monitoring auf 2-4 Wochen (Durchschnitt 3 Wochen) ausgedehnt. Im zweiten Jahr sollen die Untersuchungen alle 3 Monate stattfinden, sofern die FVIII-Aktivität >5 IE/dl ist. Eine engere Kontrolle wird empfohlen, wenn die FVIII-Aktivität ≤5 IE/dl beträgt und wenn Blutungsereignisse auftreten. ist. Nach dem zweiten Jahr der Therapie können die Kontrolluntersuchungen auf 6 Monate ausgedehnt werden, sofern die FVIII-Aktivität >5 IE/dl beträgt. Bei Werten ≤5 IE/dl sollen die Kontrollen engmaschiger erfolgen. Gleiches gilt beim Auftreten von Blutungsereignissen [1].

Während des Ausschleichens einer Kortikosteroidbehandlung sollten die Leberwerte und die Faktor VIII-Aktivität mindestens wöchentlich überwacht werden. Ein Absetzen der Kortikosteroide soll erwogen werden oder die Behandlung mit anderen Immunsuppresiva fortgesetzt werden, wenn diese nicht wirken oder nicht vertragen werden. Bei Patienten, die keine FVIII-Aktivität von > 5 IE/dl bis zum fünften Monat erreichen ist der Beginn 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. [1].

Monitoring Vorhandensein von Antikörper gegen 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 sollen die Patienten durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren überwacht werden [1]. Die Untersuchung auf Faktor-VIII-Inhibitoren kann mittels Blutuntersuchung (Hemmkörperbestimmung mittels Bethesda-Assay, EBM-Ziffer 32227) erfolgen [9].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Test auf AAV5 Antikörper	Nicht zutreffend[a]
Nachweis einer aktiven Infektionskrankheit, EBM-Ziffer 32120	0,25
Nachweis von HBc-Antikörpern, EBM-Ziffer: 32614	5,90
Nachweis von HCV-Antikörpern, EBM-Ziffer: 32618	9,80
Untersuchung Albumin, EBM-Ziffer: 32435	0,25
Untersuchung Gesamtprotein, EBM-Ziffer: 32056	0,25
Untersuchung des ALT (GPT)-Wertes, EBM-Ziffer: 32070	0,25
Untersuchung des AST (GOT)-Wertes, EBM-Ziffer: 32069	0,25
Untersuchung des GGT-Wertes, EBM-Ziffer: 32071	0,25
Untersuchung des Bilirubin-Wertes, EBM-Ziffer: 32058	0,25
Untersuchung des ALP, EBM-Ziffer: 32068	0,25
Untersuchung des LDH-Wertes, EBM-Ziffer: 32075	0,25
Untersuchung CPK, EBM-Ziffer: 32074	0,25
Messung der FVIII-Aktivität, EBM-Ziffer: 32216	24,30
Hemmkörperbestimmung, EBM-Ziffer: 32227	20,70
Gabe von Prednisolon (Startdosis von 60 mg), wenn die ALT-Werte um mehr als das 2-fache ansteigen; dann Reduktion auf 40 mg für 3 Wochen; 30 mg, 20 mg und 10 mg für jeweils 1 Woche	30,90

a: BioMarin wird den Test kostenlos zur Verfügung stellen

AAV5: Adeno-assoziierter Virus 5; AFP: Alpha-Fetoprotein; ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat-Alanintransaminase; CPK: Creatinkinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FVIII: Faktor VIII; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis B core; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDH: Lactat-Dehydrogenase

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-23 gibt einen Überblick über die zusätzlichen Kosten, die mit der Therapie mit Valoctocogen Roxaparvovec für das GKV-System einhergehen. Entsprechend dem üblichen Vorgehen bei der Darstellung von zusätzlichen GKV-Leistungen werden ausschließlich Kosten berücksichtigt, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Dazu zählen zum einen die Leberfunktionstests, die vor der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec durchgeführt werden sollen. Des Weiteren müssen die Patienten auf das Vorliegen von Antikörpern gegen den AAV5-Vektor untersucht werden. Daher werden generelle Untersuchungen im Rahmen der Behandlungspauschale für Hämophilie Patienten nach den Verträgen gemäß § 132i SGB V nicht aufgeführt [6]. Darunter fällt die Untersuchung auf eine Historie von Hemmkörpern, die sich aus der Behandlungsgeschichte des Patienten ergibt. Die Untersuchung auf Leberfibrose bzw. -zirrhose wird ebenfalls als Konsultationsleistung angesehen. Nach der Gabe von Valoctocogen Roxaparvovec ist ein Monitoring der FVIII-Aktivität, und der Leberwerte angezeigt. Dabei handelt es sich um die Erhebung von spezifischen Laborparametern, wie in der Fachinformation zu Valoctocogen Roxaparvovec dargestellt. Zudem soll nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec der Status hinsichtlich der Bildung von Antikörper gegen Faktor-VIII-Inhibitoren mit geeigneten klinischen Beobachtungen und Laboruntersuchungen regelmäßig überwacht werden. Die Informationen zu den einzelnen Leistungen sind der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels entnommen [1].

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Test auf AAV5-Antikörper	Nicht zutreffend[a]
		Nachweis einer aktiven Infektionskrankheit, EBM 32120	0,25
		Nachweis von HBc-Antikörpern, EBM 32614	5,90

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		Nachweis von HCV-Antikörpern, EBM 32618	9,80
		Leberfunktionstest Albumin, EBM 32435	0,25
		Leberfunktionstest Gesamtprotein, EBM 32056	0,25
		Leberfunktionstest ALT (GPT), EBM 32070 37 Untersuchungen in Jahr 1	9,25
		Leberfunktionstest AST (GOT), EBM 32069 36 Untersuchungen in Jahr 1	9,00
		Leberfunktionstest GGT, EBM 32071	0,25
		Leberfunktionstest Bilirubin, EBM 32058	0,25
		Leberfunktionstest ALP, EBM 32068	0,25
		Leberfunktionstest LDH, EBM 32075	0,25
		Leberfunktionstest CPK, EBM 32074 36 Untersuchungen in Jahr 1 36 Untersuchungen in Jahr 1	9,00
		Monitoring FVIII, EBM 32216 36 Untersuchungen in Jahr 1	874,80
		Monitoring Hemmkörper, EBM 32227 5 Untersuchungen in Jahr 1	103,50
		Gabe von Prednisolon über 8 Wochen in 80 % der Fälle (=30,90 € * 0,8) [1]	24,72

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Jahr 2			
		Monitoring ALT (GPT), EBM 32070	1,00
		Monitoring AST (GOT) EBM 32069	1,00
		Monitoring CPK, EBM 32074	1,00
		Monitoring FVIII, EBM 32216	97,20
		Monitoring Hemmkörper, EBM 32227	20,70
Nach Jahr 2[b]			
		Monitoring ALT (GPT), EBM 32070	0,50
		Monitoring AST (GOT) EBM 32069	0,50
		Monitoring CPK, EBM 32074	0,50
		Monitoring FVIII, EBM 32216	48,60
		Monitoring Hemmkörper, EBM 32227	20,70

a: BioMarin wird den Test kostenlos zur Verfügung stellen

b: Berechnung pro Jahr

AAV5: Adeno-assoziierter Virus 5; AFP: Alpha-Fetoprotein; ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat-Alanintransaminase; CPK: Creatinkinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FVIII: Faktor VIII; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HBc: Hepatitis B core; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDH: Lactat-Dehydrogenase

Quelle: [10]

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar

und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Im Vergleich zu einer chronischen Therapie handelt es sich bei Valoctocogen Roxaparvovec um eine einmalige Behandlung mit einer langen Wirkdauer. Anders als bei Therapien, die eine regelmäßige Einnahme, z. B. eine tägliche Gabe, erfordern, um die Wirksamkeit sicherzustellen, sind Gentherapien dadurch gekennzeichnet, dass die Therapie einmalig appliziert wird, aber eine lange Wirkdauer vorherrscht. Dadurch ist das Konzept der Jahrestherapiekosten nicht sinnvoll umsetzbar, weil die Einmalzahlung zu Beginn der Behandlung im Allgemeinen höher ausfällt als die Jahrestherapiekosten anderer Arzneimittel, die allerdings jährlich neu anfallen.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €[a]**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**
Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®)	Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	Ø Körpergewicht 85,2 kg entspricht 32 Durchstech-flaschen: 2.249.623,44 €[b]	Jahr 1: 1.047,72 € Jahr 2: 120,90 € Nach Jahr 2[c]: 70,80 €	-	2.250.671,16 €
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5; kg: Kilogramm a: Die Kosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen fallen nur im ersten Jahr an. b: Einmalgabe c: Berechnung pro Jahr Quelle: [10]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere

auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Valoctocogen Roxaparvovec ist die erste zugelassene Gentherapie in der Indikation Erwachsene mit schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) ohne FVIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5. Die Zielpopulation von Valoctocogen Roxaparvovec umfasst 458 – 697 Patienten (siehe Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5).

Mit rekombinanten und plasmatischen FVIII-Präparaten bestehen weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel, welche in der ersten Therapieentscheidung nach Diagnosestellung eine Alternative zur Gentherapie darstellen (ausschließlich für Teilpopulation mit überschneidendem Anwendungsgebiet), wodurch der entsprechende Versorgungsanteil niedriger liegen kann als die Größe der auf Basis der Inzidenz berechneten Zielpopulation.

Therapieabbrüche sind bei der Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec nach einer erfolgten Infusion nicht mehr möglich, es handelt sich um eine einmalige Gentherapie. Die Patienten werden einmalig in ihrem Leben mit dem Arzneimittel behandelt, woraus eine langfristige Wirkung resultiert. Eine Behandlung mit einer weiteren Dosis ist nach Fachinformation ausgeschlossen

Bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff sowie einen der sonstigen Bestandteile von Valoctocogen Roxaparvovec, bei Patienten mit aktiven Infektionen entweder akut (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) oder unkontrolliert chronisch (wie chronisch aktive Hepatitis B), bei Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose sowie bei Patienten mit Antikörpern gegen AAV5 ist die Behandlung mit Valoctocogen Roxaparvovec kontraindiziert.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es werden keine Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zu Dosierungen wurden der entsprechenden Fachinformation von Valoctocogen Roxaparvovec entnommen [1].

Beschreibung für Abschnitt 3.3.2

Zur Ermittlung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Hämophilie A-Patienten wurden die Werte gemäß des Mikrozensus des statistischen Bundesamtes in der aktuellen amtlichen Fassung von 2017 herangezogen [4].

Beschreibung für Abschnitt 3.3.3

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers in der Lauer-Taxe (finaler Stand: 15. September 2022) [5] berechnet.

Beschreibung für Abschnitt 3.3.4

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Fachinformation von Valoctocogen Roxaparvovec in aktueller Fassung im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen im Rahmen der Behandlung herangezogen. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt [1].

Beschreibung für Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet [10].

Beschreibung für Abschnitt 3.3.6

Zur Ermittlung des Vorliegens einschränkender Faktoren mit Hinblick auf die Versorgungsanteile wurde die Fachinformation in der aktuellen Fassung herangezogen [1].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. IMD Labor Berlin, Aktuelle Liste aller Untersuchungsverfahren im flexiblen Akkreditierungsbereich. URL: https://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/zertifikate_ringversuche/IMD_Berlin_Auflistung_flexiblen_Geltungsbereichs.pdf, [Aufgerufen am: 12.09.2022]. 2022

3. BioMarin International Ltd, Durability of effect summary [Aufgerufen am: 06.09.2022]. 2022

4. Statistisches Bundesamt, Körpermaße nach Altersgruppen: Männer; Stand 21. März 2019. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html, [Aufgerufen am: 18.08.2022]. 2017

5. LAUER-FISCHER GmbH, Lauer-Taxe Online Stand 15.09.2022. URL: https://www.lauer-fischer.de, [Aufgerufen am: 13.09.2022]. 2022

6. Bundesministerium für Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 8 des Gesetzes vom 28. Juni 2022 (BGBl. I S. 969) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2022

7. GKV Spitzenverband Deutscher Apothekerverband e.V: Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. URL: https://www.gkv-

spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf, [Aufgerufen am: 08.09.2022]. 2013

8. MSD, MSD Manual - Ausgabe für medizinische Fachkreise. Leberfunktionstests. URL: https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/SearchResults?query=leberfunktionstests#, [Aufgerufen am: 18.08.2022]. 2022

9. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab, 3. Quartal 2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Laborarzt_20220701_V1.pdf, [Aufgerufen am: 18.08.2022]. 2022

10. BioMarin International Ltd. , Berechnungen zu den Jahrestherapiekosten [Aufgerufen am: 13.09.2022]. 2022

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Alle im folgenden Abschnitt angegeben Informationen sind, wenn nicht anders angegeben, der Fachinformation für Valoctocogen Roxaparvovec entnommen [1]. 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 x 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 x 10^{13} vg/kg) dividiert durch durch die Menge an Vektorgenomen pro ml ROCTAVIAN-Lösung (2 x 10^{13} vg/ml).

- Berechnung der Anzahl der aufzutauenden Durchstechflaschen:

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 3-26: 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

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 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 klinischen Studien ungefähr folgender: OSA = 1,5 × 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 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 3-27 überwacht werden. Nach der Verabreichung sollten die ALT-Werte und die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten gemäß Tabelle 3-27 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 3-27: 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	• Alle 3 Monate für Patienten mit Faktor VIII-Aktivität >5 IE/dl

	Bestimmungen	**Zeitraum**	**Überwachungshäufigkeit[a]**
			• 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	• 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

[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.

[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.

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 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 3-28 ausgeführt, allmählich schrittweise gesenkt werden. Bei Patienten mit ALT-Ausgangswerten zwischen >ONG und 1,25 × ONG sollte mit dem in Tabelle 3-28 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.

Tabelle 3-28: 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
[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. [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.	

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 × 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 Risken 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

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:

- 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.

Malignitätsrisiko 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 Malignitätsrisiko 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 asymptomatische Erhöhungen von ALT, AST und GGT des CTCAE-Grades 3 (>5,0 × ONG) (CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, dt: Allgemeine Terminologiekriterien unerwünschter Ereignisse) sowie eine Erhöhung des Bilirubins im Serum des Grades 1 (>ONG und bis zu

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 schwererwiegender 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 Stillzeit

Frauen 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).

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

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 durchstochenem 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 Handhabung

<u>Vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen</u>

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

gekommen sind (festes und flüssiges Abfallmaterial), eine Personenschutzausrüstung (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 3-29 aufgeführten, kompatiblen Materialien bestehen.

Tabelle 3-29: 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.

Auftauen 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.

- 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß dem Anhang IIB der European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation ergibt sich folgendes: Arzneimittel, das der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2). [1]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ werden in AnnexIID [1] genannt.

Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die erforderlichen Pharmakovigilanz-Tätigkeiten und -Maßnahmen durch, die im vereinbarten RMP in Modul 1.8.2 der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie in allen vereinbarten späteren Aktualisierungen des RMP aufgeführt sind.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-

Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von ROCTAVIAN in jedem Mitgliedstaat hat sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde über den Inhalt und das Format des Informationsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms zu einigen.

Der MAH hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ROCTAVIAN in den Verkehr gebracht wird, allen Angehörigen der Gesundheitsberufe, Patienten, Pflegepersonen und Beobachtern, die ROCTAVIAN voraussichtlich verschreiben, anwenden oder seine Verabreichung beaufsichtigen werden, das folgende Informationspaket zur Verfügung gestellt wird oder sie Zugriff darauf erhalten. Diese Dokumente werden in die Landessprache übersetzt, um das Verständnis der vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen bei Ärzten und Patienten zu gewährleisten:

- Informationsmaterial für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

Das Informationsmaterial für Ärzte muss folgendes enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Den Patientenleitfaden
- Die Patientenkarte

Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe:

- Auswahl der Patienten: Grundlage der Auswahl der Patienten, die mit ROCTAVIAN behandelt werden sollen, sollten die Abwesenheit von Antikörpern gegen AAV5 unter Anwendung eines geeigneten, validierten Assays und der Status der Lebergesundheit auf der Basis von Labor- und Bildgebungsdaten sein.

- Informationen über das wichtige bekannte Risiko der Lebertoxizität und die wichtigen potenziellen Risiken der horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, der Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren, der Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektorgenoms sowie der Thromboembolie und darüber, wie diese Risiken minimiert werden können.

- Bevor eine Behandlungsentscheidung getroffen wird, sollte der Angehörige der Gesundheitsberufe bei Vorstellung von ROCTAVIAN als Therapieoption die Risiken, Nutzen und Unwägbarkeiten von ROCTAVIAN mit dem Patienten diskutieren, einschließlich folgender Punkte:

    - Dass keine prognostischen Faktoren für fehlendes oder geringes Ansprechen bekannt sind. Patienten, die nicht ansprechen, sind dennoch Langzeitrisiken ausgesetzt.

    - Dass die Langzeitwirkung der Behandlung nicht prognostiziert werden kann.

    - Dass für Patienten, die nicht ansprechen oder kein Ansprechen mehr zeigen, nicht geplant ist, das Arzneimittel erneut zu verabreichen.

    - Die Patienten an die wichtige Bedeutung der Eintragung in ein Register zur Nachbeobachtung auf Langzeitwirkungen zu erinnern.

    - Dass die Anwendung von ROCTAVIAN in den meisten Fällen die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich macht, um den Leberschaden zu behandeln, den dieses Arzneimittel auslösen könnte. Dies erfordert eine geeignete Überwachung der Patienten und die sorgfältige Berücksichtigung anderer Komedikationen, um das Risiko einer Hepatotoxizität und einer möglicherweise verringerten therapeutischen Wirkung von ROCTAVIAN zu minimieren.

Das Informationspaket für Patienten muss folgendes enthalten:

- Die Gebrauchsinformation (Packungsbeilage)

- Den Patientenleitfaden

- Die Patientenkarte

Patientenleitfaden:

- Die wichtige Bedeutung, die Vorteile und Risiken der Behandlung mit ROCTAVIAN zu verstehen, was über die Langzeitwirkungen bekannt ist und was bisher noch nicht bekannt ist in Bezug auf sowohl Sicherheit als auch Wirksamkeit.

- Bevor eine Entscheidung getroffen wird, mit der Behandlung zu beginnen, wird der Arzt daher mit dem Patienten die folgenden Punkte besprechen:

  - Dass nicht alle Patienten von einer Behandlung mit ROCTAVIAN profitieren können und dass die Gründe hierfür nicht bekannt sind. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, werden dennoch Langzeitrisiken ausgesetzt.

  - Dass ROCTAVIAN in den meisten Fällen eine gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden erforderlich macht, um den Leberschaden zu bewältigen, den dieses Arzneimittel hervorrufen kann, und dass der Arzt sicherstellen wird, dass die Patienten für regelmäßige Bluttests zur Verfügung stehen, um das Ansprechen auf ROCTAVIAN zu überprüfen und die Lebergesundheit zu beurteilen. Die Patienten sollten den Angehörigen der Gesundheitsberufe über eine aktuelle Anwendung von Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva informieren. Wenn der Patient keine Kortikosteroide anwenden kann, kann der Arzt möglicherweise andere Arzneimittel zur Behandlung von Problemen mit der Leber empfehlen.

  - Dass ein viraler Vektor Bestandteil von ROCTAVIAN ist und dass es mit einem erhöhten Risiko für einen bösartigen Tumor verbunden sein kann.

  - Einzelheiten dazu, wie das wichtige bekannte Risiko der Lebertoxizität und die wichtigen potenziellen Risiken der horizontalen Übertragung und Keimbahnübertragung, der Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren, der Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektorgenoms sowie der Thromboembolie durch regelmäßige Überwachung gemäß ärztlicher Empfehlung erkannt und minimiert werden können.

  - Dass der Patient eine Patientenkarte erhalten wird, die bei jedem medizinischen Termin dem Arzt oder Pflegepersonal gezeigt werden sollte.

  - Die wichtige Bedeutung der Teilnahme am Patientenregister zur Langzeit-Nachbeobachtung über einen Zeitraum von 15 Jahren.

Patientenkarte:

- Diese Karte soll Angehörige der Gesundheitsberufe darüber informieren, dass der Patient ROCTAVIAN gegen Hämophilie A erhalten hat.

- Der Patient sollte die Patientenkarte bei jedem medizinischen Termin dem Arzt oder Pflegepersonal zeigen.

- Auf der Karte sollten die speziellen Risikominderungsmaßnahmen zur Minimierung der Risiken im Zusammenhang mit Lebertoxizität, horizontaler Übertragung und Keimbahnübertragung, Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren, Malignität in Verbindung mit einer Integration des Vektorgenoms sowie Thromboembolie genannt werden.

- Auf der Karte sollten Angehörige der Gesundheitsberufe gewarnt werden, dass der Patient wahrscheinlich eine Behandlung mit Kortikosteroiden erhält, um das Risiko der Lebertoxizität von ROCTAVIAN zu minimieren.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-30: Durchzuführende Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	**Fällig am**
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von ROCTAVIAN bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie 270-401, eine Nachuntersuchungsstudie mit Patienten, die an den klinischen Studien teilgenommen haben, durchführen und deren abschließende Ergebnisse vorlegen.	31. Juli 2038
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von ROCTAVIAN bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen anhand von Registerdaten nach einem vereinbarten Prüfplan die Studie 270-801, eine retrospektive Kohortenstudie mit Patienten, die mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelt wurden, durchführen und deren abschließende Ergebnisse vorlegen.	30. Juni 2044
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und zur weiteren Information über das Risiko-Nutzen-Verhältnis von ROCTAVIAN bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) in einer breiteren Population soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Studie 270-601 durchführen und deren abschließende Ergebnisse vorlegen.	30. September 2042

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Massnahmen nach der Zulassung unter „Besondere Bedingungen“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a(4) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-31: Maßnahmen aufgrund der bedingten Zulassung

Beschreibung	**Fällig am**
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von ROCTAVIAN bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5 soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die abschließenden Ergebnisse der einarmigen Phase-III-Studie 270-301 einschließlich der 5-jährigen Nachuntersuchungsphase vorlegen.	30. Juni 2025
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von ROCTAVIAN und des adäquaten Kortikosteroid-Behandlungsschemas sowie zur Identifizierung prognostischer Faktoren für fehlendes oder geringes Ansprechen bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die abschließenden Ergebnisse der einarmigen Phase-III-Studie 270-303 mit Patienten, die ein prophylaktisches Kortikosteroid-Behandlungsschema erhalten, vorlegen. Zwischenzeitliche Daten der offenen Studien 270-203 und 270-205 sollen ebenfalls vorgelegt werden.	30. September 2024

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Trifft nicht zu.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR [2] veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-32 dargestellt.

Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits-bedenken	**Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Pharmakovigilanzaktivitäten**
Hepatotoxizität	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.3 • SmPC Abschnitt 4.4 • SmPC Abschnitt 4.8 • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Packungsbeilage Abschnitt 3	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Hepatic Reactions Directed Follow-up Report Form (DFRF)

Sicherheits-bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	• Packungsbeilage Abschnitt 4 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungrn erfahrenen Arztes eingeleitet werden. **Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:** • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten • Patientenkarte	**Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** • 270-601 (finaler Studienbericht 30. September 2042) • 270-801 (finaler Studienbericht 30. Juni 2044) • 270-201 (finaler Studienbericht 31. Dezember 2024) • 270-203 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2027) • 270-205 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2028) • 270-301 (finaler Studienbericht zum 30. Juni 2025) • 270-302 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2023) • 270-303 (finaler Studienbericht, 30. September 2027) • 270-401 (finaler Studienbericht 31. Juli 2038) • Befragung von Angehörigen der Gesundheitsberufe (finaler Studienbericht 30. Juni 2028)
Infusions-reaktionen (einschließlich Über-empfindlichkeit)	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.2 • SmPC Abschnitt 4.3 • SmPC Abschnitt 4.4 • SmPC Abschnitt 4.8 • Packungsbeilage Abschnitt 2 • Packungsbeilage Abschnitt 4 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. **Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:**	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** • 270-601 (finaler Studienbericht 30. September 2042) • 270-801 (finaler Studienbericht 30. Juni 2044) • 270-201 (finaler Studienbericht 31. Dezember 2024) • 270-203 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2027) • 270-205 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2028) • 270-301 (finaler Studienbericht zum 30. Juni 2025) • 270-302 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2023) • 270-303 (finaler Studienbericht, 30. September 2027)

Sicherheits-bedenken	**Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Pharmakovigilanzaktivitäten**
	Keine	
Thrombo-embolische Ereignisse	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 • Packungsbeilage Abschnitt 2 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. **Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:** • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten • Patientenkarte	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** • 270-601 (finaler Studienbericht 30. September 2042) • 270-801 (finaler Studienbericht 30. Juni 2044) • 270-201 (finaler Studienbericht 31. Dezember 2024) • 270-203 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2027) • 270-205 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2028) • 270-301 (finaler Studienbericht zum 30. Juni 2025) • 270-302 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2023) • 270-303 (finaler Studienbericht, 30. September 2027) • 270-401 (finaler Studienbericht 31. Juli 2038) • Befragung von Angehörigen der Gesundheitsberufe (finaler Studienbericht 30. Juni 2028)
Entwicklung von FVIII-Inhibitoren	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 • SmPC Abschnitt 4.8 • Packungsbeilage Abschnitt 2 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden.	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** • 270-601 (finaler Studienbericht 30. September 2042) • 270-801 (finaler Studienbericht 30. Juni 2044) • 270-201 (finaler Studienbericht 31. Dezember 2024) • 270-203 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2027) • 270-205 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2028) • 270-301 (finaler Studienbericht zum 30. Juni 2025)

Sicherheits-bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen: • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten • Patientenkarte	• 270-302 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2023) • 270-303 (finaler Studienbericht, 30. September 2027) • 270-401 (finaler Studienbericht 31. Juli 2038) • Befragung von Angehörigen der Gesundheitsberufe (finaler Studienbericht 30. Juni 2028)
Übertragung an Dritte (horizontale Übertragung)	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 • SmPC Abschnitt 5.2 • Packungsbeilage Abschnitt 2 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. **Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:** • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten • Patientenkarte	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** • 270-201 (finaler Studienbericht 31. Dezember 2024) • 270-203 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2027) • 270-205 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2028) • 270-301 (finaler Studienbericht zum 30. Juni 2025) • 270-302 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2023) • 270-303 (finaler Studienbericht, 30. September 2027) • 270-401 (finaler Studienbericht 31. Juli 2038) • Befragung von Angehörigen der Gesundheitsberufe (finaler Studienbericht 30. Juni 2028)
Keimbahn-Übertragung	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 • SmPC Abschnitt 4.6 • SmPC Abschnitt 5.2 • Packungsbeilage Abschnitt 2	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** • 270-201 (finaler Studienbericht 31. Dezember 2024) • 270-203 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2027)

Sicherheits-bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. **Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:** • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten • Patientenkarte	• 270-205 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2028) • 270-301 (finaler Studienbericht zum 30. Juni 2025) • 270-302 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2023) • 270-303 (finaler Studienbericht, 30. September 2027) • 270-401 (finaler Studienbericht 31. Juli 2038) • Befragung von Angehörigen der Gesundheitsberufe (finaler Studienbericht 30. Juni 2028)
Risiko der Malignität im Zusammen-hang mit der Integration des Vektors in die DNA von Körperzellen	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 • SmPC Abschnitt 5.3 • Packungsbeilage Abschnitt 2 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. **Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:** • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten • Patientenkarte	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** • 270-601 (finaler Studienbericht 30. September 2042) • 270-801 (finaler Studienbericht 30. Juni 2044) • 270-201 (finaler Studienbericht 31. Dezember 2024) • 270-203 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2027) • 270-205 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2028) • 270-301 (finaler Studienbericht zum 30. Juni 2025) • 270-302 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2023) • 270-303 (finaler Studienbericht, 30. September 2027) • 270-401 (finaler Studienbericht 31. Juli 2038) • Befragung von Angehörigen der Gesundheitsberufe (finaler Studienbericht 30. Juni 2028)

Sicherheits-bedenken	**Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Pharmakovigilanzaktivitäten**
Langzeit-Effekt	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.4 • Packungsbeilage Abschnitt 2 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. **Zusätzliche Risikominierungsmaßnahmen:** • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** • 270-601 (finaler Studienbericht 30. September 2042) • 270-801 (finaler Studienbericht 30. Juni 2044) • 270-201 (finaler Studienbericht 31. Dezember 2024) • 270-203 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2027) • 270-205 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2028) • 270-301 (finaler Studienbericht zum 30. Juni 2025) • 270-302 (finaler Studienbericht zum 31. Dezember 2023) • 270-303 (finaler Studienbericht, 30. September 2027) • 270-401 (finaler Studienbericht 31. Juli 2038) • Befragung von Angehörigen der Gesundheitsberufe (finaler Studienbericht 30. Juni 2028)
Verwendung bei Patienten mit Leberfunktions-störungen	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.2 • SmPC Abschnitt 4.4 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden.	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** Keine
Verwendung bei weiblichen Patienten	**Routinemäßige Risikominierungsmaßnahmen:** • SmPC Abschnitt 4.6	**Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten neben dem Berichten von Nebenwirkungsmeldungen und Signaldetektion:**

Sicherheits-bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	• Packungsbeilage Abschnitt 2 **Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:** • Rechtlicher Status: Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt. Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden.	Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:** Studie zur embryofötalen Entwicklungstoxizität
FVIII: Faktor-VIII; SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden folgende Informationen zugrunde gelegt: Aktuelle Fachinformation [1] und der EPAR [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. EMA, EPAR - Public assessment report Roctavian International non-proprietary name: valoctocogene roxaparvovec. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/roctavian-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 07.09.2022]. 2022

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-33 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Test auf AAV5	ROCTAVIAN sollte nur an Patienten verabreicht werden, bei denen mithilfe eines validierten Assays die Abwesenheit von Anti-AAV5-Antikörpern nachgewiesen wurde. (Abschnitt 4.2) 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) (Abschnitt 4.4).	Ja
2	Faktor VIII-Inhibitoren	ROCTAVIAN ist nicht indiziert für die Anwendung bei Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte.	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec sollten die Patienten durch geeignete klinische Beobachtungen und Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren überwacht werden. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	
3	Ausgangsstatus der Leber	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.	Ja
4	Infektionen / Fibrose / Zirrhose	Valoctocogen Roxaparvovec ist bei Patienten mit akuten oder unkontrollierten chronischen Leberinfektionen und bei Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert Die Patienten sind vor der Verschreibung von Valoctocogen Roxaparvovec auf Lebermalignitäten zu screenen. (Abschnitt 4.4) (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Ja
5	Monitoring Leberwerte und FVIII Aktivität	Nach der Verabreichung sollten die ALT-Werte und die Faktor-VIII-Aktivität des Patienten gemäß Tabelle 2 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). (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Kortisonbehandlung	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 3 ausgeführt, allmählich schrittweise gesenkt werden. Bei Patienten mit ALT-Ausgangswerten zwischen >ONG und 1,25 × ONG sollte mit dem in Tabelle 3 beschriebenen Kortikosteroid-Behandlungsschema begonnen werden, wenn ihr ALT-Wert auf das 1,5-Fache des Ausgangswerts ansteigt. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Ja
7	Monitoring	Patienten sind während und nach der Infusion auf mögliche akute Infusionsreaktionen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8) Patienten sollten vor und nach der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvovec auf Risikofaktoren für Thrombose und allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren beurteilt werden. (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für ROCTAVIAN® ist der 06.09.2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-33, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-33 bei.

Der Test auf AAV5-Antikörper (1) bei Patienten vor der Gabe von RCOTAVIAN® ist eine zwingend erforderliche Leistung aus Tabelle 3-33, die nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet ist [2].

Im Fall von Valoctocogen Roxaparvovec wird über einen AAV5-Vektor, ein intaktes und optimiertes FVIII-Gen spezifisch in Leberzellen eingebracht, wobei das Genom in einem

ikosaedrischen Kapsid verpackt ist. Für die Produktion von AAV5-hFVIII-SQ wurde die Insektenzelllinie SF-9 (Spodoptera frugiperda) verwendet. Es gibt Patienten, für die allgemein eine Anwendung der AAV-Gentherapie nicht angezeigt ist, weil der rAAV Vektor durch bereits vorhandene Antikörper Serotyp-spezifisch neutralisiert werden könnte [3].

Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®) besteht unter anderem aus einem AAV5-Kapsid, dass eine Immunreaktion im Körper des Patienten nach sich zieht. Bei Patienten, mit bereits vorhandenen Antikörpern auf AAV5 besteht das Risiko, dass das Kapsid angegriffen wird und die Wirksamkeit der Therapie reduziert wird. Das Anwendungsgebiet von ROCTAVIAN® schließt daher Patienten aus, die nachweisbare Antikörper gegen AAV5 aufweisen. Daher ist dieser Test vor der Verabreichung von ROCTAVIAN® zwingend erforderlich [1].

Für den AAV5-Antikörpertest gibt es bisher keine Gebührenordnungsposition im EBM. Da der Test vor der Gabe von ROCTAVIAN® notwendig ist, wird BioMarin den Test kostenlos zur Verfügung stellen.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab, 3. Quartal 2022 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Entfällt, da BioMarin den AAV5-Test kostenlos zur Verfügung stellt.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung, Einheitlicher Bewertungsmaßstab, 3. Quartal 2022. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Laborarzt_20220701_V1.pdf, [Aufgerufen am: 18.08.2022]. 2022

3. 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.