

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270
(ROCTAVIAN®)**

Dossierbewertung vom 15. Dezember 2022

Datum des Amendments: 7. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Liste der verwendeten Quellen	6
3 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	6
3.1 Morbidität	6
4 Ergebnisse.....	12
4.1 Morbidität.....	12
5 Zusammenfassung.....	15
Referenzen	16

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alle Blutungen; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021).....	12
Tabelle 2: Behandelte Blutungen; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021).....	13
Tabelle 3: HAL-Gesamtscore: Veränderung von Baseline bis Woche 52 und Woche 104; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021)	14

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Annualisierte Rate
CRO	Clinical Research Organisation
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
EQ-5D-5L-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level
FVIII	Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAL	Haemophilia Activities List
IE	Internationale Einheit
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
PRO	Patient Reported Outcome
PROBE	Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Valoctocogen Roxaparvovec (ROCTAVIAN®/BMN 270) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen [11]: 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).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat am 15. September 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie BMN 270-301 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-III-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Valoctocogen Roxaparvovec bei Patienten mit Hämophilie A und residualer FVIII-Aktivität von ≤ 1 IE/dl, welche prophylaktische FVIII-Infusionen erhalten haben. Die Studie läuft noch; das geschätzte Studienende ist im November 2024.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens [12] und im Anschluss an die mündliche Anhörung [13] hat der pU folgende bewertungsrelevante Unterlagen bzw. Ausführungen nachgereicht:

- Versionen 1–5 des Patiententagebuchs zur Erfassung von Blutungsereignissen [2,3,4,5,6] und Ergebnisse für den gesamten Erhebungszeitraum ab Studienmedikationsgabe [8].
- Angaben zur Operationalisierung, das Manual, zwei Referenzen und Ergebnisse zur „Haemophilia Activities List“ (HAL) [12,18,19,20].
- Angaben zur Operationalisierung und Ergebnisse zum Fragebogen „Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences“ (PROBE) [7,10,12].

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung und Berücksichtigung der nachgereichten Informationen und Daten.

Mit diesem Amendment werden die bis zum 5. Januar 2023 im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme und die zum 27. Januar 2023 im Anschluss an die mündliche Anhörung durch den pU nachgereichten Informationen und Daten bewertet.

2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Valoctocogen Roxaparvec wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 05.01.2023 [12] und 27.01.2023 [13]
- Herstellerdossier [1]
- Studienbericht und Auswertungen zu BMN 270-301 [8,9,10]
- Versionen 1–5 der Patiententagebücher zu Blutungsereignissen in der Studie BMN 270-301 [2,3,4,5,6]
- Weitere Referenzen zur Bewertung der HAL [18,19,20]
- Weitere Referenzen zur Bewertung des PROBE-Fragebogens [7,15,17]

3 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

3.1 Morbidität

Blutungsereignisse

Die Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ wurden in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Erhebung und der damit einhergehenden unklaren Validität ergänzend dargestellt. Aus den nachgereichten Versionen 1–5 der Patiententagebücher aus Studie BMN-270-301 geht hervor, wie Blutungsereignisse durch die Patienten dokumentiert werden sollten. Auf Basis dieser Informationen können die Endpunkte „Alle Blutungsereignisse“ und „Behandelte Blutungsereignisse“ zur Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Operationalisierung

Beschreibung

Alle 5 Versionen des Patiententagebuchs wurden in Papierform ausgegeben und bestehen jeweils aus Fragen zu Blutungsereignissen und etwaigen Behandlungen. Antworten sind überwiegend anhand vorgegebener Auswahloptionen möglich.

Bezüglich der bereits in Version 1 vorliegenden Fragen haben sich über die Versionen hinweg geringfügige Änderungen ergeben (bspw. strukturelle Änderungen oder Zusatzhinweise). 5 Fragen wurden dem Patiententagebuch nach Version 1 hinzugefügt. Das Patiententagebuch sollte wöchentlich (ab Version 5 wöchentlich \pm 2 Tage) ausgefüllt werden. Das erste Item des Patiententagebuchs erfasst den Erhebungstag (Version 1) bzw. den Wochenabschluss (ab Version 2, Oktober 2018) und ab Version 5 (August 2021) auch den Wochenbeginn. Vor Version 5 wird der Wochen- und/oder Erhebungsbeginn nicht im Patiententagebuch erfasst.

Gemäß schriftlicher Stellungnahme wurde den Patienten geraten, die Entscheidung über die Behandlung von Blutungen (oder Nichtbehandlung) so zu treffen, wie sie es auch bei der Verwendung eines prophylaktischen FVIII-Ersatzes in der klinischen Praxis tun würden. Eine Schulung zum Screening-Besuch umfasst gemäß pU das Probandentagebuch durchzugehen und die Teilnehmer über das Ausfüllen des Formulars zu informieren. Reklassifizierungen sollen weder von der Prüfstelle noch vom CRO- oder BioMarin-Personal durchgeführt worden sein. Zum Auswertungsvorgehen vom Endpunkt „Alle Blutungsereignisse“ wurden keine neuen Informationen identifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung der Endpunkte zu Blutungsereignissen ist aufgrund der Nachreichung der Versionen 1–5 des Patiententagebuchs und der schriftlichen Stellungnahme weitestgehend nachvollziehbar.

Es wird davon ausgegangen, dass mithilfe der unterschiedlichen Versionen der Patiententagebücher Blutungsereignisse grundsätzlich valide erhoben werden können. Die Versionsänderungen werden größtenteils nicht als direkt relevant für die valide Endpunkterhebung eingeschätzt. Einschränkungen ergeben sich jedoch durch Formulierung des ersten Items, welches ab Studienbeginn (Dezember 2017) und bis Einführung von Version 5 (frühestens im August 2021, etwa 2½ Monate vor dem aktuellen Datenschnitt) Risiken bei der lückenlosen Erfassung von Blutungsereignissen aufweist, da jeweils nur das Ende der Erhebung bzw. der Wochenabschluss im Tagebuch eingetragen werden soll und nicht der Wochenbeginn bzw. der Beginn der Dokumentation. Aufgrund der geplanten Verifizierungen (siehe Tabelle 6 in der Nutzenbewertung [16]) wird bis Nachbeobachtungswoche 52 von einer größtenteils validen Erhebung ausgegangen. Danach können sich aufgrund einer geringeren Verifizierungsfrequenz unklare Einschränkungen bezüglich der lückenlosen Erfassung von Blutungsereignissen ergeben, welche patientenindividuell variieren können.

Aus den Nachreichungen wird ersichtlich, dass „Blutungen“ nach Einschätzung der Patienten durch das Patiententagebuch erhoben werden sollen. Eine klare Definition für ein Blutungsereignis wird nicht gegeben, jedoch sollen die Patienten vor Beginn der Behandlung zu Hause geschult werden, um Blutungen und häufige Komplikationen zu erkennen. Vermutete Blutungsereignisse werden in Patiententagebuch und Stellungnahme nicht thematisiert. Es wird davon ausgegangen, dass die Gesamtheit der Blutungsereignisse „vermutete“ Blutungsereignisse umfasst, da patientenberichtete Blutungsereignisse keiner patientenunabhängigen Diagnose bedürfen, um als Blutungsereignis gezählt zu werden. Das Patiententagebuch erfasst weitreichendere Details, wie z. B. zu „Muskelblutungen“ und „Blutungen im Weichteilgewebe“, als die präspezifizierten Auswertungen. Diesbezüglich liegen größtenteils keine Ergebnisse vor. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme wurden jedoch Ergebnisse zu „Blutungen, die keine Gelenkblutungen sind“ nachgereicht. Diese werden im Amendment dargestellt.

Die weitestgehend vorgegebenen Antwortoptionen des Patiententagebuchs ermöglichen eine standardisierte Erfassung der Blutungsereignisse und mindern das Risiko einer interindividuellen Varianz der Dokumentationsqualität. Auf Basis der Angaben des pU im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme wird davon ausgegangen, dass über Verifizierungen hinaus keine Reklassifizierungen geplant waren. Es ergeben sich keine Änderungen hinsichtlich der fehlenden eindeutigen Präspezifizierung von Zielgelenken und hinsichtlich der Unklarheiten zum Auswertungsvorgehen beim Endpunkt „Alle Blutungsereignisse“. Die post hoc erfolgte Schweregradeinteilung der Blutungen anhand von FVIII-Ersatztherapien wird als nicht direkt patientenrelevant bewertet.

In der Gesamtschau werden die Endpunkte zu Blutungsereignissen als grundsätzlich valide bewertet. Mögliche Einschränkungen ergeben sich aufgrund der Patiententagebuch-Versionen 1–4 in den späteren Studienphasen für die vorliegenden Daten, da diesbezüglich Risiken hinsichtlich der Erhebungsvollständigkeit vorliegen.

Haemophilia Activity List (HAL)

Der Gesamtscore der HAL wird im vorliegenden Amendment zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die HAL ist ein patientenberichteter Fragebogen, der den Einfluss von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei Erwachsenen misst [19,20]. Der Fragebogen besteht aus 2 Teilen. Zu Teil II (Erfassung der Nutzung von gesundheitsbedingten Fahrzeuganpassungen und von Hilfsmitteln) konnten keine Ergebnisse identifiziert werden, weshalb vorliegend ausschließlich Teil I beschrieben und bewertet wird. Dieser besteht aus 42 Items, die in 7 Domänen aufgeteilt werden können und jeweils spezifische Schwierigkeiten aufgrund von Hämophilie erfragen („Hatten Sie im letzten Monat aufgrund Ihrer Hämophilie irgendwelche Schwierigkeiten mit ...“):

- Liegen/Sitzen/Knien/Stehen (8 Items)
- Beinfunktionen (9 Items)
- Armfunktionen (4 Items)
- Nutzung von Transportmitteln (3 Items)
- Selbstpflege (5 Items)
- Tätigkeiten im Haushalt (6 Items)
- Freizeitaktivitäten (7 Items)

Antworten für einzelne Items werden i. d. R. auf einer 6-stufigen Skala angegeben [18]:

Unmöglich (1)

Immer (2)

Meistens (3)

Manchmal (4)

Selten (5)

Nie (6)

Für die Items der Domäne „Nutzung von Transportmitteln“ kann außerdem „Nicht zutreffend (8)“ angegeben werden. Die Skalenooptionen „Unmöglich“ und ggf. „Nicht zutreffend“ sind von den anderen 5 Skalenooptionen („Immer“ bis „Nie“) durch einen größeren Abstand visuell gesondert dargestellt. Im Vorwort des Fragebogens wird beschrieben, dass der Unterschied zwischen den Optionen „Unmöglich“ und „Immer“ ist, dass man bei „Immer“ dazu fähig ist eine Aktivität durchzuführen, jedoch mit Problemen, und dass man bei „Unmöglich“ zum Durchführen dieser Aktivität nicht fähig ist. Der standardmäßige Bezugszeitraum für die HAL ist der letzte Monat. [18] Es können neben den Domänenscores auch andere zusammenfassende Scores gebildet werden, deren Berechnung gemäß Studienplanung vorgesehen sind:

- Aktivitäten für obere Extremitäten (9 Items)
- Grundlegende Aktivitäten für untere Extremitäten (6 Items)
- Komplexe Aktivitäten für untere Extremitäten (9 Items)
- Gesamtscore (42 Items)

Zur Berechnung der Domänen- und zusammenfassenden Scores werden die Rohwerte erst rekodiert und dann normalisiert. Die resultierenden normalisierten Summenscores haben Werte zwischen 0 (schwerste Beeinträchtigungen) und 100 (nie Beeinträchtigungen). [18]

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Jedoch scheinen die Antwortoptionen der einzelnen Items unterschiedliche Dimensionen abzubilden: Überwiegend die Häufigkeit einer undefinierten Beeinträchtigung („Immer (2)“ bis „Nie (6)“) und einmal die Häufigkeit und Schwere einer Beeinträchtigung („Unmöglich (1)“). Graphisch spiegelt sich eine Unterscheidung dieser Dimensionen im Fragebogen wieder, jedoch wird bei der Auswertung der Fragebögen äquidistant

mit den Antwortoptionen verfahren. Am Beispiel einer Fragestellung zu Armfunktionen („Hatten Sie im letzten Monat aufgrund Ihrer Hämophilie irgendwelche Schwierigkeiten mit ... der Feinmotorik der Hände (bspw. Knöpfe zumachen)?“) wird deutlich, dass bei einem Patienten bspw. „immer“ geringfügige Schwierigkeiten seiner Feinmotorik vorliegen könnten, während ein anderer „immer“ schwerwiegende Schwierigkeiten bei seiner Feinmotorik aufweisen könnte – es wird bei dieser Art von Antwortoption die Häufigkeit irgendeiner Schwierigkeit erfasst. Die Antwortoption „Unmöglich“ bildet jedoch immer den vollständigen Funktionsverlust (Häufigkeit und Schwere) ab. Diese Unterscheidung ist im Auswertungsvorgehen nicht mehr ersichtlich, da sich die Wertung von „Unmöglich (1)“ zu „Immer (2)“ bspw. genauso verhält wie „Immer (2)“ zu „Meistens (3)“ und die Domänen- und zusammengefassten Scores Summen der Item-Einzelwerte darstellen. Dieses Auswertungsvorgehen kann die Validität des Fragebogens negativ beeinflussen (s. u.).

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Einflusses von Hämophilie auf die funktionellen Fähigkeiten bei Erwachsenen anhand eines patientenberichteten Fragebogens wird entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) grundsätzlich als patientenrelevant erachtet.

Validität

Eine erste Version der HAL (V1) wurde basierend auf dem „McMaster-Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire“ unter Einbeziehung von 162 Hämophilie-Patienten entwickelt und bestand aus 53 Items mit einer jeweils 5-stufigen Skala („Immer“ bis „Nie“). Nach Diskussionen in kleineren Fokusgruppen bestehend aus Patienten (n = 7) und Physiotherapeutinnen und Physiotherapeuten (n = 16), wurde die erste Version angepasst, woraus die zweite Version der HAL (V2) mit 57 Items in 8 Domänen und die Aufnahme der Antwortoption „Unmöglich“ resultierte. [19]

Anschließend wurde der Fragebogen finalisiert, indem Boden- und Deckeneffekte untersucht und etwa 50 % (n = 15) der problematischen Items mit Bodeneffekten entfernt wurden [20]. Die finale HAL umfasst 42 Items in 7 Domänen. Das beschriebene Vorgehen deutet in der Gesamtschau auf das Vorliegen von Inhaltsvalidität für den Fragebogen hin. Die HAL wurde anhand von 127 Erwachsenen mit schwerer Hämophilie, davon 110 mit Hämophilie A, validiert. Keiner der Patienten wies eine akute Pathologie (bspw. Blutungen) oder kürzliche Blutungen auf. In der Studie wird eine akzeptable bis sehr gute interne Konsistenz ($\alpha_{\text{Gesamtscore}} = 0,97$; $\alpha_{\text{drei zusammenfassende Scores}} = 0,93-0,95$; $\alpha_{\text{Domänen}} = 0,61-0,96$) berichtet. Es werden außerdem u. a. Korrelationen der Gesamt- und Domänenscores der HAL mit dem „Dutch Arthritis Impact Measurements Scales 2“, „Impact on Participation and Autonomy Questionnaire“ und 4 Aktivitätstests (Button Test; 50-Metre Walking Test; Timed "Up and Go" Test; Figure-8 Walking Test) errechnet. Diese deuten in der Gesamtschau auf eine akzeptable konvergente Validität hin, wobei geringe Korrelationen mit Aktivitätstests auf zwei teilweise divergierende Konstrukte der funktionalen Gesundheit hindeuten könnten. Es wurden keine direkten Untersuchungen zur diskriminanten Validität identifiziert. Eine explorative Faktoranalyse identifizierte 6 Faktoren, welche die Struktur der zusammenfassenden Scores weitestgehend widerspiegeln, jedoch die Domänenstruktur nicht stützen. [20]

Weitere Untersuchungen, u. a. zu Änderungssensitivität, Test-Retest-Reliabilität oder Boden- und Deckeneffekten, der finalen Version der HAL liegen nicht vor. Die Beibehaltung von etwa 50 % der Items mit Bodeneffekten könnte hinsichtlich der Änderungssensitivität zu Einschränkungen führen. Potentiell patientenrelevante Unterschiede der multidimensionalen Antwortoptionen werden in der Auswertung nicht ausreichend berücksichtigt und die Verwendung einer Intervallskalierung mit anschließender ungewichteter Aufsummierung zur Score-Bildung erscheint in diesem Kontext fraglich. Das kann die Validität negativ beeinflussen.

In der Gesamtschau weist die HAL bei derzeitiger Informationslage akzeptable bis gute Gütekriterien für den Gesamtscore und die 3 anderen zusammenfassenden Scores („Aktivitäten für obere

Extremitäten“, „Grundlegende Aktivitäten für untere Extremitäten“ und „Komplexe Aktivitäten für untere Extremitäten“) auf. Die Domänenstruktur wird durch die Faktorenanalyse nicht bestätigt und daher vorliegend nicht dargestellt. Da von den 4 zusammenfassenden Scores nur Ergebnisse zum Gesamtscore vorliegen, wird dieser im Amendment zur Nutzenbewertung herangezogen. Die dargelegten Limitationen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE)

Der PROBE-Fragebogen wird im Amendment aufgrund methodischer Unklarheiten und einer darauf basierenden fehlenden Interpretierbarkeit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Operationalisierung

Beschreibung

Der PROBE-Fragebogen besteht aus 4 Teilen:

- I. Demographischen Daten
- II. Generelle Gesundheitseinschränkungen**
- III. Hämophilie-spezifische Gesundheitseinschränkungen
- IV. EQ-5D-5L und EQ-VAS

Durch den pU wird ausschließlich Teil II in der schriftlichen Stellungnahme thematisiert und diesbezügliche Ergebnisse wurden nachgereicht. Gemäß der Autorenschaft bilden die Teile I und III keinerlei PRO-Domänen ab. Diese dienen der Interpretation der PRO-Teile und können bei einer klinischen Studie ausgelassen werden, sofern die Informationen anderweitig erhoben werden. Teil IV wird in der Nutzenbewertung bereits teilweise, d. h. in Form des Endpunkts „EQ-5D-5L-VAS“, berücksichtigt [16]. Vorliegend wird demnach ausschließlich Teil II des PROBE-Fragebogens beschrieben und bewertet. Die vorliegenden Quellen deuten darauf hin, dass Teil II des PROBE aus 9 Fragen besteht [7,10,12,14,15,17]. Eine eindeutige Beschreibung der Zusammensetzung konnte in den durch den pU eingereichten Unterlagen jedoch nicht identifiziert werden. Die 9 identifizierten Fragen (zuzüglich Unterfragen) beziehen sich auf die Themen: Nutzung von Hilfsmitteln, Einnahme von Schmerzmedikation, akute Schmerzen, chronische Schmerzen, Beeinträchtigungen des täglichen Lebens, das Arbeits-/Schulleben, Gelenkoperationen und andere invasive Prozeduren sowie Komorbiditäten. Antwortkategorien beinhalten binäre Antwortvorgaben, Nominalskalen (bspw. zur Listung, in welchen Situationen chronische Schmerzen auftreten), Ordinalskalen (bspw. zur Häufigkeit) und Verhältnisskalen in Form numerischer/prozentualer Abfragen (bspw. zum Teilzeitarbeitsanteil). Der Bezugszeitraum erstreckt sich bei vielen Fragen (n = 8) auf die vergangenen 12 Monate, bei manchen Fragen (bspw. zu „Gelenkoperationen und anderen invasiven Prozeduren“ sowie zu „Komorbiditäten“) auf die gesamte Lebenszeit und in 2 Fällen auf die Gegenwart (Beeinträchtigungen des täglichen Lebens und das Arbeits-/Schulleben).

Im Zuge der Auswertung wird gemäß pU jedem Item ein Wert zwischen 0 (Antwort, die auf einen normalen Gesundheitszustand bzw. das Fehlen einer Krankheit hinweist) und 1 (schlechtester Gesundheitszustand) zugeordnet. Die dichotomen Antworten werden mit 1 (hatte irgendwelche Probleme) oder 0 (hatte in der Vergangenheit keine Probleme) bewertet. Die 6- und 7-stufigen Likert-Skalen werden in einen standardisierten Wert umgewandelt, der von 0 (normaler Gesundheitszustand) bis 1 (schlechtester Gesundheitszustand) reicht. Die Anzahl der Fehltag bei der Arbeit oder in der Schule werden in einen standardisierten Wert umgerechnet, indem sie durch 366 geteilt werden (Mindestwert = 0; Höchstwert = 1). Multiple-Choice-Items werden in einen standardisierten Wert umgewandelt, indem sie durch ihren Nenner dividiert werden. Der PROBE-Score wird als Mittelwert der Item-Scores berechnet. [12]

Bewertung

Die Operationalisierung von Teil II des PROBE-Fragebogens kann nur bedingt nachvollzogen werden. Maßgeblich wird die Auswertung anhand des PROBE-Scores als kritisch gesehen, da diesbezüglich methodische Unklarheiten vorliegen, welche die variierenden Skalenniveaus und Bezugszeiträume betreffen. Hinsichtlich der Berechnung des PROBE-Scores erscheinen Teilaspekte unklar, bspw. inwiefern Fragen zum Arbeits-/Schulleben (u. a. die Angabe der prozentualen Teilzeit) in die Auswertung eingehen und inwiefern diese bewertet werden. Auf Ebene der Fragen und Unterfragen liegen sehr lange Bezugszeiträume vor (bspw. 12 Monate oder gesamte Lebenszeit), welche das Risiko für einen Recall Bias erhöhen und nicht dazu geeignet erscheinen kurz- und mittelfristige Veränderungen im Rahmen einer klinischen Studie sinnvoll zu erfassen. Der anhand der sehr heterogenen Items gebildete Gesamtscore erscheint inhaltlich nicht sinnvoll interpretierbar. Einzelne Fragen des PROBE können möglicherweise Aspekte des Gesundheitsstatus von Patienten valide abbilden, jedoch liegen diesbezüglich keine Ergebnisse vor.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Gesundheitszustands von Patienten wird entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV grundsätzlich als patientenrelevant erachtet. Einzelne Unterfragen (bspw. zum Arbeits-/Schulleben) werden nicht als patientenrelevant bewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Morbidität

Blutungsereignisse

Tabelle 1: Alle Blutungen; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021¹⁾) [8]

Studie BMN 270-301 Alle Blutungen	ITT ²⁾ N = 134
Gesamte Studienperiode³⁾	
<i>Alle Blutungen (Anzahl)</i> Patienten mit keiner Blutung, n (%)	42 (31,1)
<i>AR Alle Blutungen (Anzahl/Jahr)</i> Negatives Binomialmodell ⁴⁾ Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	1,45 [1,06; 1,98]
Deskriptiv MW (SD)	1,4 (2,67)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 16,5)
P25; P75	0,0; 1,5
<i>Gelenkblutungen</i> Patienten mit keiner Blutung, n (%)	96 (71,6)
<i>AR Gelenkblutungen (Anzahl/Jahr)</i> Negatives Binomialmodell ⁴⁾ Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	0,52 [0,31; 0,86]
Deskriptiv MW (SD)	0,5 (1,58)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 11,8)
P25; P75	0,0; 0,4
<i>Blutungen im Zielgelenk</i> Patienten mit keiner Blutung, n (%)	126 (94,0)
<i>AR Blutungen im Zielgelenk (Anzahl/Jahr)</i> Negatives Binomialmodell ⁴⁾ Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	0,07 [0,03; 0,16]
Deskriptiv MW (SD)	0,1 (0,36)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 3,0)
P25; P75	0,0; 0,0
<i>Blutungen, die keine Gelenkblutungen sind</i> Patienten mit keiner Blutung, n (%)	50 (37,3)
<i>AR Blutungen, die keine Gelenkblutungen sind (Anzahl/Jahr)</i> Negatives Binomialmodell ⁴⁾ Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	0,94 [0,70; 1,24]
Deskriptiv MW (SD)	0,9 (1,55)
Median (min; max)	0,5 (0,0; 11,8)
P25; P75	0,0; 1,2

Studie BMN 270-301 Alle Blutungen	ITT²⁾ N = 134
<i>Spontanblutungen</i> Patienten mit keiner Blutung, n (%)	99 (73,9)
<i>AR Spontanblutungen (Anzahl/Jahr)</i> Negatives Binomialmodell ⁴⁾ Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	0,45 [0,24; 0,83]
Deskriptiv MW (SD)	0,4 (1,63)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 13,2)
P25; P75	0,0; 0,3
<i>Blutungen bedingt durch Trauma</i> Patienten mit keiner Blutung, n (%)	95 (70,9)
<i>AR Blutungen bedingt durch Trauma (Anzahl/Jahr)</i> Negatives Binomialmodell ⁴⁾ Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	0,45 [0,30; 0,69]
Deskriptiv MW (SD)	0,4 (1,12)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 8,0)
P25; P75	0,0; 0,5

¹⁾ In den nachgereichten Unterlagen konnte das Datum des Datenschnitts für die dargestellten Ergebnisse nicht identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um den 15.11.2021 handelt.

²⁾ Siehe Kapitel 2.4 der Nutzenbewertung; Anzahl aller mit Valoctocogen Roxaparvec behandelten Patienten.

³⁾ Die Nachbeobachtungszeit für die "Gesamte Studienperiode" reicht von der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvec bis zum Abschluss der Studie, bis zum Erreichen des letzten Besuchs zum Datenschnittpunkt für die Analyse oder bis zum Ausscheiden aus der Studie (ETV) (je nachdem, was zuerst eintritt).

⁴⁾ Die geschätzten AR der Blutungsereignisse sowie die 95%-KI basieren auf einer negativen Binomialregression, welche die Anzahl der behandelten Blutungen im korrespondierenden Analysezeitraum (hier Valoctocogen-Roxaparvec-Infusion bis Ende Post-FVIII-Prophylaxe) mit der Dauer des Analysezeitraums im Offset modelliert (wiederholt within subject).

Abkürzungen: AR: Annualisierte Rate; ETV: Early Termination Visite; FVIII: Faktor VIII; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; P25: 25. Perzentil; P75: 75. Perzentil.

Tabelle 2: Behandelte Blutungen; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021¹⁾)

Studie BMN 270-301 Behandelte Blutungen	ITT²⁾ N = 134
Gesamte Studienperiode³⁾	
<i>Behandelte Blutungen</i> Patienten mit keiner behandelten Blutung, n (%)	79 (59,0)
<i>AR Behandelte Blutungen (Anzahl/Jahr)</i> Negatives Binomialmodell ⁴⁾ Geschätzte AR (Anzahl/Jahr) [95%-KI]	0,90 [0,57; 1,42]
Deskriptiv MW (SD)	0,9 (2,43)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 16,0)
P25; P75	0; 0,5

Studie BMN 270-301 Behandelte Blutungen	ITT²⁾ N = 134
Behandelte Gelenkblutungen	k. A.
Behandelte Blutungen im Zielgelenk	k. A.
Behandelte Blutungen, die keine Gelenkblutungen sind	k. A.
Behandelte Spontanblutungen	k. A.
Behandelte Blutungen bedingt durch Trauma	k. A.

¹⁾ In den nachgereichten Unterlagen konnte das Datum des Datenschnitts für die dargestellten Ergebnisse nicht identifiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass es sich dabei um den 15.11.2021 handelt.

²⁾ Siehe Kapitel 2.4 der Nutzenbewertung; Anzahl aller mit Valoctocogen Roxaparvec behandelten Patienten.

³⁾ Die Nachbeobachtungszeit für die "Gesamte Studienperiode" reicht von der Verabreichung von Valoctocogen Roxaparvec bis zum Abschluss der Studie, bis zum Erreichen des letzten Besuchs zum Datenschnittpunkt für die Analyse oder bis zum Ausscheiden aus der Studie (ETV) (je nachdem, was zuerst eintritt).

⁴⁾ Die geschätzten AR der behandelten Blutungsereignisse sowie die 95%-KI basieren auf einer negativen Binomialregression, welche die Anzahl der behandelten Blutungen im korrespondierenden Analysezeitraum (hier Valoctocogen-Roxaparvec-Infusion bis Ende Post-FVIII-Prophylaxe) mit der Dauer des Analysezeitraums im Offset modelliert (wiederholt within subject).

Abkürzungen: AR: Annualisierte Rate; ETV: Early Termination Visite; FVIII: Faktor VIII; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; P25: 25. Perzentil; P75: 75. Perzentil.

Haemophilia Activity List

Tabelle 3: HAL-Gesamtscore: Veränderung von Baseline bis Woche 52 und Woche 104; Studie BMN 270-301 (ITT; Datenschnitt: 15.11.2021) [9,12]

Studie BMN 270-301 HAL¹⁾	ITT²⁾ N = 134
Baseline	
n (%) ³⁾	133 (99,3)
LS Mean [95%-KI]	78,59 [75,43; 81,74]
Woche 52 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾	127 (94,8)
LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	4,92 [2,86; 6,98]; < 0,0001
Woche 104 – Veränderung gegenüber Baseline	
n (%) ³⁾	129 (96,3)
LS Mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	3,86 [1,81; 5,91]; 0,0002

¹⁾ Skala 0 bis 100. Höhere Werte zeigen weniger funktionelle Beeinträchtigungen an.

²⁾ Siehe Kapitel 2.4 der Nutzenbewertung; Anzahl aller mit Valoctocogen Roxaparvec behandelten Patienten.

³⁾ Patienten mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population).

⁴⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Visite (Woche 4, 12, 26, 52, 76, 104) als unabhängige Variable. p-Wert basierend auf einem 2-seitigen t-Test gegen 0.

Abkürzungen: HAL: Haemophilia Activity List; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen.

5 Zusammenfassung

Im Zuge der Bewertung der nachgereichten Unterlagen werden die Endpunkte zu Blutungsereignissen als grundsätzlich valide bewertet und die nachgereichten Ergebnisse dargestellt. Es verbleiben Unklarheiten hinsichtlich einer vollständigen Erhebung ab Studienjahr 2 und bis etwa zum vorliegenden Datenschnitt. Zur Nutzenbewertung lagen getrennte Ergebnisse für die Prophylaxe- und Post-Prophylaxe-Zeit vor. Die dargestellten Nachreichungen betreffen Ergebnisse für den gesamten Studienzeitraum ab Studienmedikationsgabe und Auswertungen basierend auf einem negativen Binomialmodell (u. a. für „Alle Blutungen“). Während die geschätzten annualisierten Raten (AR) der gesamten Studienzeit erwartbare Unterschiede gegenüber dem Zeitraum der Post-Prophylaxe aufweisen, fällt auf, dass ein deutlich geringerer Anteil an Patienten über die gesamte Studienzeit keine Blutungen aufwies als dieses für den Post-Prophylaxe-Zeitraum geben war: $n = 42$ (31 %) vs. $n = 54$ (40 %) bei „Alle Blutungen“ und $n = 79$ (59 %) vs. $n = 95$ (71 %) bei „Behandelte Blutungen“ (vgl. Nutzenbewertung [16]). D. h. etwa 12 bzw. 16 Patienten wiesen bis zum Ende der Prophylaxe Blutungen bzw. behandelte Blutungen auf und nach dem Ende der Prophylaxe bis zum Datenschnitt berichteten diese Patienten jeweils keine erneute Blutung der jeweiligen Art. Außerdem liegen Post-hoc-Auswertungen zu „Blutungen, die keine Gelenkblutungen sind“ vor; diese traten numerisch häufiger auf (AR = 0,94 (95%-KI: [0,70; 1,24])) als „Gelenkblutungen“ (AR = 0,52 (95%-KI: [0,31; 0,86])).

Die HAL wird als patientenrelevant erachtet und der Gesamtscore im vorliegenden Amendment zur Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigen zu den Messzeitpunkten zu Woche 52 und 104 Veränderungen gegenüber Baseline an, die zu diesen Zeitpunkten auf weniger ausgeprägte funktionelle Beeinträchtigungen hindeuten. Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine zu möglichen anderen Therapieansätzen vergleichende Interpretation und Bewertung der Morbidität nicht möglich. Weiterhin ist vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns zu beachten, dass mögliche Placeboeffekte nicht ausgeschlossen werden können. Es liegen ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vor.

Der PROBE-Fragebogen beinhaltet patientenrelevante Items, zu denen jedoch keine (Einzel-) Ergebnisse vorliegen. Der anhand der sehr heterogenen Items gebildete Gesamtscore erscheint inhaltlich nicht sinnvoll interpretierbar, weshalb die Ergebnisse nicht im Amendment dargestellt werden. Die nachgereichten Ergebnisse deuten jedoch nicht auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hin.

Referenzen

1. **BioMarin.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Valoctocogen Roxaparvovec, Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 15.09.2022. [Zugriff: 06.02.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/877/#dossier>.
2. **BioMarin.** Patiententagebuch, deutsche Fassung, Version 4.0 vom 28.03.2019 [unveröffentlicht]. 2019.
3. **BioMarin.** Patiententagebuch, englische und deutsche Fassung, Version 1.0 vom 01.09.2017 [unveröffentlicht]. 2017.
4. **BioMarin.** Patiententagebuch, englische und deutsche Fassung, Version 2.0 vom 25.08.2018 [unveröffentlicht]. 2018.
5. **BioMarin.** Patiententagebuch, englische und deutsche Fassung, Version 3.0 vom 18.10.2018 [unveröffentlicht]. 2018.
6. **BioMarin.** Patiententagebuch, englische und deutsche Fassung, Version 5.0 vom 05.08.2021 [unveröffentlicht]. 2021.
7. **BioMarin.** 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; Case Report Form zu 270-301 [unveröffentlicht]. 22.07.2020.
8. **BioMarin.** 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; clinical study report 270-301, Zusatzanalysen Blutungsereignisse [unveröffentlicht]. 2022.
9. **BioMarin.** 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; clinical study report 270-301, Zusatzanalysen Jahr 2 [unveröffentlicht]. 15.09.2022.
10. **BioMarin.** 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; PROBE Auswertungen zu 270-301 [unveröffentlicht]. 26.05.2022.
11. **BioMarin.** ROCTAVIAN 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung [online]. 08.2022. Berlin. [Zugriff: 23.09.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. **BioMarin.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian) [unveröffentlicht]. 05.01.2023.
13. **BioMarin.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Valoctocogen Roxaparvovec (Roctavian) [unveröffentlicht]. 27.01.2023.

14. **Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Noone D, et al.** Psychometric Properties of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) Questionnaire. *Blood* 2017;130(Suppl1):5645.
15. **Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, Frick N, Nichol MB, Noone D, et al.** Psychometric properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ Open* 2018;8(8):e021900.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Valoctocogen Roxaparvovec/BMN 270 (ROCTAVIAN®) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2022. [Zugriff: 07.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6067/2022-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Valoctocogene-roxaparvovec_D-876.pdf.
17. **Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, Frick N, Nichol M, Noone D, et al.** The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) Project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud* 2018;4:58.
18. **Van Genderen FR.** Hemophilia Activities List, Version 2005. Utrecht: Van Creveldkliniek, University Medical Centre; 2005.
19. **Van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, et al.** Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2004;10(5):565-571.
20. **Van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, de Kleijn P, van den Berg HM, Helders PJ, et al.** Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2006;12(1):36-46.