



IQWiG-Berichte – Nr. 1471

# **Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) –**

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

## **Dossierbewertung**

Auftrag: G22-31  
Version: 1.0  
Stand: 05.12.2022

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Valoctocogen Roxaparvovec (Hämophilie A) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11  
SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

16.09.2022

## **Interne Auftragsnummer**

G22-31

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Helmut Ostermann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Kathrin Wohlföhner
- Stefan Kobza
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

### **Schlagwörter**

Valoctocogen Roxaparvovec, Hämophilie A, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Valoctocogene Roxaparvovec, Hemophilia A, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>9</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	9
3.2.2 Verbrauch .....	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile .....	10
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>11</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>11</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>11</b>
<b>4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>11</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>12</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>13</b>
<b>5 Literatur</b> .....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<b>Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen</b> .....	<b>16</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient bezogen auf 1 Jahr.....	12

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	5

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5
DHR	Deutsches Hämophileregister
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBs-Ag	HBV Surface Antigen (HBV-Oberflächenantigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Valoctocogen Roxaparvovec ist ein Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie A. Valoctocogen Roxaparvovec ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

---

<sup>1</sup> nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

## **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

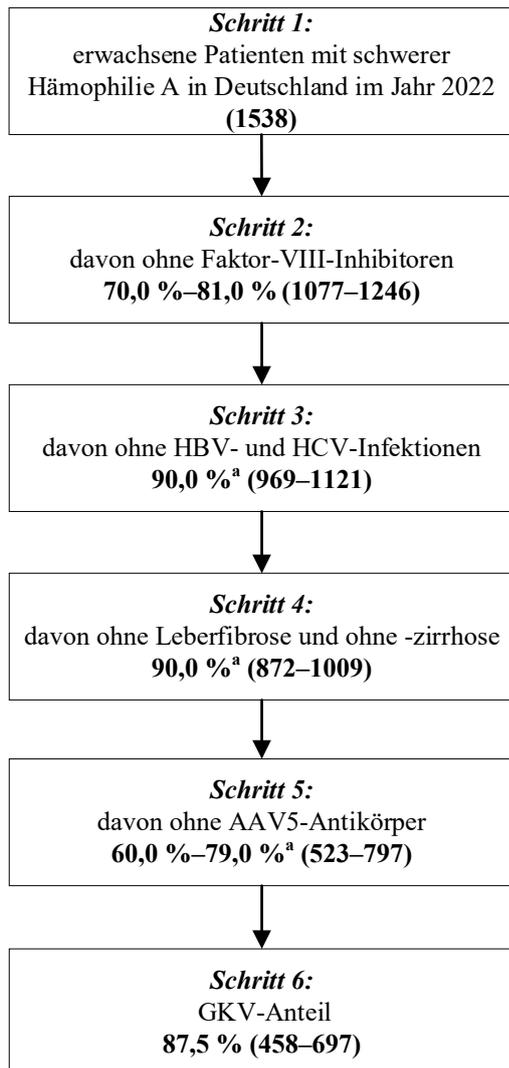
Der pU stellt die Erkrankung der Hämophilie A nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.1) korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach wird Valoctocogen Roxaparvovec 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 das Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).

Des Weiteren sieht der pU, wie er in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.3) des Dossiers angibt, Patienten mit einer Leberfibrose oder -zirrhose sowie Patienten mit einer Hepatitis-B(HBV)- oder Hepatitis-C(HCV)-Infektion nicht vom Anwendungsgebiet umfasst (siehe auch Abschnitt 3.1.2, dort zu den Schritten 3 und 4).

##### **3.1.2 Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus;  
HCV: Hepatitis-C-Virus; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland im Jahr 2022**

Der pU gibt an, als Ausgangsbasis seiner Berechnung Angaben aus dem Deutschen Hämophileregister (DHR) zur Anzahl der erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A für die Jahre 2012 bis 2018 [3] entnommen zu haben (siehe hierzu Bewertung des Vorgehens des pU unten).

Gemäß den Angaben des pU zieht er außerdem Daten des Statistischen Bundesamtes zur Anzahl der männlichen erwachsenen Bevölkerung in Deutschland für die Jahre 2012 bis 2018 heran und ermittelt anschließend auf dieser Basis die Prävalenzrate der erwachsenen Patienten

mit schwerer Hämophilie A pro Jahr (4,4 bis 4,8 je 100 000 Männer). Für die Jahre 2019 und 2020 gibt der pU jeweils eine Prävalenzrate von 4,4 je 100 000 Männer an (ohne Angabe der Herleitung für diese Jahre). Als Durchschnittswert für die Jahre 2012 bis 2020 gibt er eine Prävalenzrate von 4,5 je 100 000 Männer an und legt diese für das Jahr 2022 zugrunde. Diese Prävalenzrate multipliziert er mit einer vom Statistischen Bundesamt prognostizierten Anzahl von 34 174 000 Männern in der Bevölkerung Deutschlands zum Stichtag 31.12.2022. Insgesamt berechnet der pU somit eine Anzahl von 1538 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland im Jahr 2022.

### **Schritt 2: Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren**

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren zieht der pU eine systematische Übersichtsarbeit von Franchini et al. (2012) [4] heran. Darin wurden in den Jahren 1990 bis 2008 veröffentlichte Studien eingeschlossen. In diesen Studien wurden Patienten und ggf. Patientinnen mit schwerer Hämophilie A (mit einer Faktor-VIII-Restaktivität – abhängig von der jeweiligen Studie – von < 1 % oder < 2 %) untersucht, die mit plasmatischen oder rekombinanten Präparaten behandelt wurden. Insgesamt lag die kumulative Inzidenzrate für Faktor-VIII-Inhibitoren (gewichteter Mittelwert) bei 0,24 (95 %-Konfidenzintervall [KI] [0,19; 0,30]). Der pU zieht die obere und untere Grenze des KI heran und setzt im Umkehrschluss eine Anteilsspanne von 70 % bis 81 % für Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren an. Diese überträgt der pU auf die Anzahl der Patienten in Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Spanne von 1077 bis 1246 Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren.

### **Schritt 3: Patienten ohne HBV- und ohne HCV-Infektionen**

Aus Sicht des pU stellen Infektionen mit HBV und mit HCV Kontraindikationen gegen Valoctocogen Roxaparvovec dar. Vor diesem Hintergrund schließt der pU die davon betroffenen Patienten aus der Zielpopulation aus. Zur Bestimmung des Anteilswertes der Patienten mit einer HBV- und / oder HCV-Infektion verweist der pU auf eine Publikation von Mahn et al. (2020) [5]. Darin wird über die Entwicklung der Behandlung von 413 Patienten und ggf. Patientinnen (115 Kinder; 298 Erwachsene) mit Hämophilie A oder B in 12 Hämophiliezentren in östlichen Bundesländern aus dem Jahr 2015 anhand von retrospektiv ausgewerteten Patientenakten berichtet und mit Daten aus dem Jahr 2005 verglichen. Der Publikation zufolge waren von 190 Erwachsenen mit schwerer Hämophilie 13 (6,8 %) HCV-Polymerase-Kettenreaktion(PCR)-positiv. Von 186 Erwachsenen mit schwerer Hämophilie wurden 6 (3,2 %) positiv auf ein HBV-Oberflächenantigen (HBs-Ag) getestet. Den Angaben des pU ist zu entnehmen, dass er die Anteilswerte summiert (10 % [eigene Berechnung]) und entsprechend einen Anteilswert von 90 % (eigene Berechnung) für Patienten ohne HBV- und ohne HCV-Infektionen ansetzt. Diesen überträgt er auf die Spanne der Patienten in Schritt 2 und berechnet auf diese Weise eine Spanne von 969 bis 1121 Patienten, die weder mit HBV noch mit HCV infiziert sind.

#### **Schritt 4: Patienten ohne Leberfibrose und ohne -zirrhose**

Aus Sicht des pU stellt das Vorliegen einer Leberfibrose oder -zirrhose eine Kontraindikation gegen diesen Wirkstoff dar. Vor diesem Hintergrund schließt der pU die davon betroffenen Patienten ebenfalls aus der Zielpopulation aus. Hierfür setzt er einen Anteilswert von 10 % an, welchen er einer Publikation von Hofmann et al. (2020) [6] entnimmt. In der zugrundeliegenden Beobachtungsstudie wurden zwischen Mai 2017 und Oktober 2019 erfasste Daten von 507 Patientinnen und Patienten mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung aus 9 gastroenterologischen Praxen und 4 stationären Einrichtungen in Deutschland ausgewertet. Von diesen lag bei 53 (10,5 % [eigene Berechnung]) eine fortgeschrittene Leberfibrose vor. Auf dieser Basis setzt der pU einen Anteilswert von 90 % (eigene Berechnung) für Patienten ohne Leberfibrose und ohne -zirrhose an. Diesen überträgt er auf die Spanne der Patienten in Schritt 3 und berechnet auf diese Weise eine Spanne von 872 bis 1009 Patienten ohne Leberfibrose und ohne -zirrhose.

#### **Schritt 5: Patienten ohne AAV5-Antikörper**

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten ohne AAV5-Antikörper zieht der pU 4 Quellen [7-10] heran und setzt eine Spanne von 60 % bis 79 % an.

Die untere Grenze berechnet der pU auf Basis einer Studie von Boutin et al. (2010) [7]. In dieser wurde u. a. die Prävalenz von Immunglobulin G gegen AAV5 anhand von 226 gesunden Erwachsenen aus der Region Île-de-France (Frankreich) untersucht. Dabei wurde bei 40 % von 101 getesteten Personen ein gegen AAV5 gerichtetes Immunglobulin G festgestellt. Im Umkehrschluss setzt der pU als untere Grenze für den Anteil der Patienten ohne AAV5-Antikörper einen Wert von 60 % an.

Die obere Grenze berechnet der pU anhand einer Studie von Stanford et al. (2018) [10], für welche 100 Patienten und ggf. Patientinnen an 7 Hämophilie-Zentren in Großbritannien auf u. a. AAV5-Antikörper getestet wurden. Bei 21 % dieser Personen lagen AAV5-Antikörper vor. Im Umkehrschluss setzt der pU als obere Grenze für den Anteil der Patienten ohne AAV5-Antikörper einen Wert von 79 % an.

Durch Übertragung der unteren und oberen Grenze auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von insgesamt 523 bis 797 Patienten ohne AAV5-Antikörper.

#### **Schritt 6: GKV-Anteil**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,5 % [11,12] ermittelt der pU eine Anzahl von 458 bis 697 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, das methodische Vorgehen ist allerdings nur teilweise nachvollziehbar. Insgesamt stellt die vom pU angegebene Anzahl der Patienten eine

Unterschätzung dar. Auf maßgebliche Gründe für diese Bewertung wird im Folgenden näher eingegangen.

***Zu den Schritten 1 und 2: Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Inhibitoren***

Als Ausgangsbasis für seine Herleitung zieht der pU Daten aus dem DHR zur Anzahl der gemeldeten substitutionsbedürftigen Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A heran. Die Nutzung dieser Datenquelle ist nachvollziehbar, da davon ausgegangen wird, dass die meisten Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland im DHR gemeldet sind [13]. Jedoch stellt der pU den Rechenweg zur Berechnung der Prävalenzraten nicht numerisch dar. Eine eigene Berechnung ergibt, dass sich die vom pU angegebenen Prävalenzraten für die Jahre 2012 bis 2018 – abweichend von der Darstellung des pU – nicht auf erwachsene Männer mit schwerer Hämophilie A unabhängig von Faktor-VIII-Inhibitoren beziehen. Stattdessen beziehen sie sich auf erwachsene Männer mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restaktivität  $\leq 1\%$ ) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren. Es führt daher zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen, dass der pU zusätzlich in Schritt 2 einen Anteilswert für Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren veranschlagt. Stattdessen sollte der Schritt 2 entfallen. Darüber hinaus lassen sich dem DHR [3] abweichende Anteilswerte für Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren entnehmen.

***Zu den Schritten 3 und 4: Patienten ohne HBV- und ohne HCV-Infektionen bzw. ohne Leberfibrose und ohne -zirrhose***

Der pU begründet die Einschränkung in den Schritten 3 und 4 mit Kontraindikationen. Hierbei geht er nur auf Patientinnen und Patienten mit HBV und mit HCV ein. Der Fachinformation [2] ist jedoch zu entnehmen, dass Valoctocogen Roxaparvovec bei aktiven Infektionen, entweder akut oder unkontrolliert chronisch oder bei Patientinnen und Patienten mit bekannter signifikanter Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert ist. Die vom pU adressierten Infektionen mit HBV und HCV können auch kontrolliert chronisch verlaufen und stellen in diesem Fall keine Kontraindikationen dar [2]. Außerdem werden in der Fachinformation [2] noch weitere Beispiele für aktive Infektionen genannt, welche Kontraindikationen gegen diesen Wirkstoff darstellen können.

Darüber hinaus ist unklar, bei wie vielen Patienten die Infektion lediglich zu einem früheren Zeitpunkt als zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung vorlag und somit nicht mehr als Kontraindikation relevant ist.

Eine bekannte signifikante Leberfibrose oder -zirrhose ist zwar als Kontraindikation gegen diesen Wirkstoff aus der Fachinformation [2] zu entnehmen. Es ist jedoch unklar, weshalb der pU hierfür Daten zu Patientinnen und Patienten mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung heranzieht. Die Übertragbarkeit des zugehörigen Anteilswerts zum Vorliegen einer fortgeschrittenen Leberfibrose (Angabe des pU: 10 %) auf Patienten mit schwerer Hämophilie A und ohne Faktor-VIII-Inhibitoren erscheint nicht plausibel.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten**

Der pU schreibt die Prävalenzrate von 4,5 je 100 000 Männer (siehe Schritt 1) mit schwerer Hämophilie A sowie die Anteilswerte aus den Schritten 2 bis 5 für die Jahre 2023 bis 2026 fort. Durch die vom pU für diese Jahre veranschlagten Anzahlen der männlichen Erwachsenen der Bevölkerung in Deutschland ergibt sich im Vergleich zum Jahr 2022 nur eine geringfügige Verringerung der oberen Grenze der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2026.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Für Valoctocogen Roxaparvovec veranschlagt der pU eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs. Diese Angabe ist plausibel und entspricht der Fachinformation [2].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Valoctocogen Roxaparvovec wird gewichtsabhängig mit einer Dosis von  $6 \times 10^{13}$  Vektorgenomen pro kg Körpergewicht verabreicht [2].

Der pU legt für seine Berechnungen ein durchschnittliches Körpergewicht der männlichen erwachsenen Bevölkerung von 85,2 kg zugrunde, welches er gemäß eigenen Angaben den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 entnimmt. Den Mikrozensusdaten lässt sich entgegen der Angaben des pU ein durchschnittliches Gewicht für erwachsene Männer von 85 kg [14] entnehmen. Diese Abweichung hat allerdings keine Auswirkungen auf den Verbrauch.

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Valoctocogen Roxaparvovec geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2022 wieder.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Valoctocogen Roxaparvovec benennt der pU verschiedene Laboruntersuchungen und eine Begleitmedikation mit Prednisolon als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen. Die Gründe hierfür sind u. a. in der Fachinformation nicht quantifizierte Häufigkeiten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen, die von der Einschätzung des pU abweichen können (beispielsweise Laboruntersuchungen auf die Entwicklung von Faktor-VIII-Inhibitoren, für die der pU die Gebührenordnungsposition (GOP) 32227 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 5-mal für das 1. Jahr und 1-mal je Folgejahr veranschlagt). Weiterhin geht der pU für Laboruntersuchungen zur Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität

(GOP gemäß EBM 32216) davon aus, dass eine Überwachung ab der 27. Woche alle 3 Wochen erfolgt. Gemäß Fachinformation [2] sollte eine Überwachung alle 2 bis 4 Wochen stattfinden. Dementsprechend wäre es angemessener eine Spanne zu veranschlagen.

Der pU setzt keine Kosten für die Testung auf AAV5-Antikörper mittels AAV5 DetectCDx-Test an, da er seinen Angaben zufolge den Test kostenlos zur Verfügung stellt

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Valoctocogen Roxaparovec Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 2 250 671,16 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass mit rekombinanten und plasmatischen Faktor-VIII-Präparaten weitere Produkte im Anwendungsgebiet zugelassen sind, wodurch der Versorgungsanteil von Valoctocogen Roxaparovec niedriger liegen könne als die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Zudem weist der pU darauf hin, dass aufgrund der einmaligen Gabe von Valoctocogen Roxaparovec keine Therapieabbrüche möglich sind. Er listet Kontraindikationen gegen diesen Wirkstoff gemäß den Ausführungen in der Fachinformation [2] auf.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Valoctocogen Roxaparvovec 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 AAV5.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Valoctocogen Roxaparvovec	erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	458–697	Insgesamt stellt die Angabe des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Unterschätzung dar, da die Zielpopulation in einem Berechnungsschritt auf Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren eingegrenzt wurde, obwohl dieses Kriterium bereits in der Ausgangspopulation Berücksichtigung gefunden hat.

a. Angabe des pU  
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a, b</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Valoctocogen Roxaparvec	erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen AAV5	2 249 623,44	1. Jahr: 1047,72 2. Jahr: 120,90 nach Jahr 2: 70,80	0	2 250 671,16 <sup>c</sup>	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen.
<p>a. Angaben des pU  b. Es handelt sich um eine 1-malige Behandlung, sodass die Arzneimittelkosten ausschließlich im 1. Jahr anfallen.  c. Die Angabe des pU stellt die Summe der von ihm ausgewiesenen Kosten für das 1. Jahr dar.  AAV5: Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BioMarin International. ROCTAVIAN  $2 \times 10^{13}$  Vektorgenome/ml Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 13.10.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Deutsches Hämophilie Register (DHR). Paul-Ehrlich-Institut; 2019.
4. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C et al. 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.01.002>.
5. Mahn R, Schilling K, Klamroth R 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. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-3399493>.
6. Hofmann WP, Buggisch P, Schubert L et al. The Fatty Liver Assessment in Germany (FLAG) cohort study identifies large heterogeneity in NAFLD care. *JHEP Rep* 2020; 2(6): 100168. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100168>.
7. Boutin S, Monteilhet V, Veron P 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): 704-712. <https://dx.doi.org/10.1089/hum.2009.182>.
8. Klamroth R, Hayes G, Andreeva 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. <https://dx.doi.org/10.1089/hum.2021.287>.
9. Kruzik A, Fetahagic D, Hartlieb B 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. <https://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2019.05.014>.
10. Stanford S, Pink R, Creagh D 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. <https://dx.doi.org/10.1002/rth2.12177>.
11. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juli 2021). Bundesministerium für Gesundheit (BMG); 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf).

12. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Statistisches Bundesamt; 2022.

URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html)

[Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html).

13. Hesse J, Haschberger B, Heiden M et al. Neue Daten aus dem Deutschen Hämophileregister. Hämostaseologie 2013; 33 (Suppl 1): S15-S21.

14. Körpermaße nach Altersgruppen: Männer; Stand 21. März 2019. Statistisches Bundesamt;

2017. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html)

[Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html).

## Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?